

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

123. ÉVFOLYAM, 2017

1

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai folyóirat 123. évfolyam, 1. szám 1-44. oldal, 2017

Útmutatás szerzőknek

A Magyar Kémiai Folyóirat fő feladata egyrészt a magyar kémiai szaknyelv folyamatos ápolása, s a kémiai tudomány fejlődéséhez, az aktuális tudományos újdonságokhoz alkalmazása, egyidejűleg a minél teljesebb körű szakmai információ-csere késedelem nélkül biztosítása, s az, hogy magas szakmai színvonalon tegye hozzáférhetővé az érdeklődők számára a hazai és külföldön élő magyar kémikusok kiemelkedő tudományos kutatási eredményeit, sikereit és mutassa be a kémiai tudományok világszerte bekövetkező fejlődését, változását, a kémia legfrissebb vívmányait, alkalmazásait, az érdeklődés gyújtópontjába kerülő területeit, másrészt, hogy segítséget nyújtson következő kémikus nemzedékeknek a kémiai tudomány anyanyelven való megismeréséhez, a kémiai ismeretek, fogalmak szakmailag helyes és pontos magyar nyelvű kifejezéseinek megtanulásához.

A Magyar Kémiai Folyóirat negyedévenként jelenik meg. Eredeti magyarnyelvű közleményeket – az alább megadott, szigorúan korlátozott terjedelemben, a nemzetközi tudományos folyóiratok átlagos színvonalát elérő munkák esetén – jelentet meg, előnybe részesítve fiatal kutatók első önálló közleményeit. Összefoglaló cikkeket közöl (felkérés alapján) hazai kiemelkedő teljesítményű kutatóműhelyek hosszabb idő alatt elért eredményeiről, hazai nemzetközi konferenciákról, a nemzetközi érdeklődés gyújtópontjába került kutatási területekről, bemutatva a friss eredményeket, fejlődési irányokat, s ha van, a hazai hozzájárulást, külföldön élő, sikeres magyar származású vegyész-kutatók munkájáról, a szomszédos országokban, határainkon kívül működő magyar kémikusok közzétételre érdemes tudományos eredményeiről. Helyet kapnak a folyóiratban könyvismertetések, kémiai és rokontárgyú kiadványokról. Külön rovatként közli a korábban már a Magyar Kémiai Folyóirat-ba beolvasztott Kémiai Közlemények profiljából átvéve akadémiai székfoglalók, MTA doktora címért megvédett értekezések és PhD-dolgozatok összefoglalóit és akadémiai fórumokon elhangzott egyes előadások rövidített változatát. Idegen nyelven már közzétett cikkek másod-közlését a folyóirat nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedelem megváltása ellenében fogad el.

Az egyes közlemény-fajták térítésmentesen, szerkesztőbizottsági hozzájárulás nélkül kitölthető terjedelme (nyomtatott oldalak):

1. Összefoglaló közlemények a) jelentős, aktuális kutatási terület legújabb nemzetközi eredményeiről: max. 8 + 1 oldal angol nyelvű kivonat, b) kiemelkedő hazai kutatóhelyek újabb eredményeiről, ill. c) külföldön alkotó magyar származású kiemelkedő elismertségű kutatók munkásságáról: max. 6 + 1 oldal angol nyelvű kivonat.
2. Eredeti közlemények: új tudományos eredményeket bemutató, lektorált magyar nyelvű közlemények: max. 4 + 1 oldal angol nyelvű kivonat. Előnyt élveznek fiatal kutatók (pl. kiemelkedő PhD értekezések összefoglalója) és határon túli magyar kutatók munkái.
3. A “Kémiai Közlemények” rovatban a) Akadémiai székfoglaló előadások rövidítve és b) MTA Doktora védések anyagának összefoglalói: max. 4-4, továbbá c) a Szerk. Bizottság, vagy az MTA Kémiai Tud. Osztálya által kiválasztott és az Osztály szervezésében elhangzott előadás összefoglalója: max. 2 oldal + féloldalas angol nyelvű kivonat.
4. Könyvismertetés: max. fél oldal.

A megadott maximális terjedelemtől esetenként a Szerkesztő Bizottság - a költség-többlet szerző általi megtérítése ellenében - hozzájárulhat.

A papír-alakú kéziratokat é bírálókat a következő címre kérjük eljuttatni: 1111 Budapest, Szent Gellért tér 4, Szerves Kémiai és Technológiai Tanszék, Szerves Kémiai Csoport, Prof. Dr. Huszthy Péter akadémikus, szerkesztő.

A kézirat elkészítését segítő mintafájlt, valamint a részletes formai követelményeket a folyóirat honlapján találja meg:

<http://www.mkf.mke.org.hu>

Magyar Kémiai Folyóirat
HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY
és
MTA Kémiai Közlemények

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja

Megindította Than Károly 1895-ben

Főszerkesztő: Sohár Pál

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baranyai András, Felinger Attila, Gelencsér András,
Keglevich György, Szilágyi László, Wölfling János

Szerkesztő: Huszthy Péter

Vendégszerkesztő: Hajós Péter

Technikai szerkesztő: Molnár István

TARTALOMJEGYZÉK

Az ioncsere-kémia jelentőségéről 3

ELŐADÁSOK

Béla Béla, Katalin Nemestóthy, Gubicza László: Az ionok szerepe a membrános műveleteknél 5

Hajós Péter: Az ion-kromatográfia retenció elmélete és új kémiai módszerei 8

Madarász Dániel, Kukovecz Ákos, Kiss János, Kónya Zoltán: Titanát nanoszerkezetek és fémek felületi kölcsönhatásai: ioncsere vagy klaszterképződés? 13

Rezeli Melinda, Kárpáti Sarolta, Tímár József, Marko-Varga György: Többdimenziós folyadékromatográfiás elválasztás alkalmazása biomarker identifikálásban 21

M. Nagy Noémi: Ioncsere-folyamatok az agyagásványok „nanolaboratóriumában” 25

Noszál Béla, Mazák Károly, Mazákné Krasznai Márta: Megoszlás és membrán-penetráció, mint az ionizáltsági állapot függvénye 33

CONTENTS

About the significance of ion exchange chemistry 3

LECTURES

Katalin Béla, Katalin Nemestóthy, László Gubicza: The role of ions in membrane processes 5

Péter Hajós: Retention theory and method developments in high performance ion chromatography 8

Dániel Madarász, Ákos Kukovecz, János Kiss, Zoltán Kónya: Surface interaction of titanate nanostructures with metals: ion exchange or cluster formation? 13

Melinda Rezeli, Sarolta Kárpáti, József Tímár, György Marko-Varga: Multidimensional liquid chromatography in biomarker discovery 21

Noémi M. Nagy: Ion exchange processes in the “nano laboratory” of clay minerals 25

Béla Noszál, Károly Mazák, Márta Mazákné Krasznai: Partition and membrane-penetration as a function of ionization state 33

*A KÖZELMÚLT KIEMELKEDŐ MAGYAR
KÉMIKUSAI*

Simig Gyula: Pallos László (1929-2016) a
magyarországi gyógyszerkutatás meghatározó
szaktekintélye 40

*EMINENT HUNGARIAN CHEMISTS IN THE
RECENT PAST*

Gyula Simig: László Pallos (1929-2016) determining
authority on the Hungarian drug research
..... 40

Az ioncsere-kémia jelentőségéről

A Magyar Tudományos Akadémia 187. ünnepi közgyűléséhez kapcsolódóan a Kémiai Tudományok Osztálya tudományos ülést szervezett. Az ülés tematikája az „*Ionok versengése a kémiában. Ioncsere napjaink tudományában, analitikai, orvosi, biológiai, nanotechnológiai alkalmazások.*” c. téma köré csoportosult. A tudományos ülésen nyolc előadás hangzott el a szakterület hazai kutatóműhelyeinek vezető képviselőitől - az ionos kémia, az ionizáltság és az ioncsere kémia jelenleg hatékonyan művelt részterületeiről. Külföldi vendégként a klinikai kémiai vonatkozásokról a svédországi Lundi Egyetem „Center of Excellence” címmel rendelkező intézetének magyar származású vezetője tartott előadást. A Magyar Kémiai Folyóirat jelen száma az elhangzott előadások egy részének szerkesztett változatát mutatja be.

Ioncsere folyamatokat a **kémia szinte minden területén** fellelhetünk: az *analitikai kémiában, biokémiában, elektrokémiában, nukleáris kémiában, szintetikus szerves kémiában, vízkémiában* egyaránt. Ioncsere és ionizáltsági állapot szabályozza az élő sejtek membránjaiban az anyagtranszport egy részét. A környezeti kémiában, a természetes közegek, talajok, üledékek, vizek ionos összetételében az ioncsere játszik szerepet. Már Aristoteles is észrevette, hogy a tengervíz magas sótartalma a tengerpart egyes homokos fövényein áthaladva csökken.

Nemzetközi trendek említésénél a múlt század közepéig kell visszakanyarodnunk, amikor a szintetikus ioncsere anyagok, funkcionális polimerek megjelenése, szintézise új kutatási, fejlesztési irányokat jelölt ki. A szintetizált szilárd polimer ioncsere anyagok kifejlesztése jelentősen hozzájárult a Manhattan Project létrehozásához is a plutonium termékek szeparációja révén. Az ionszelektív elektródok nagyérzékenységű analitikai eljárásokra, a pellikularis ioncsere fázisok nagyszelektivitású kromatográfiás elválasztásokra adnak lehetőséget aminosavak, peptidok, szerves-, szervetlen ionok és ionizálható molekulák vizsgálatában.

A természetes aminosavak ioncsere-kromatográfiás elválasztási módszerének kidolgozásáért, ill. annak biokémiai jelentőségéért Nobel-díjat adományoztak. (Moore és Stein, 1972). Ide sorolhatjuk a transzurán elemek kationcsere elválasztásáért és nukleáris kémiai jelentőségéért (McMillan és Seaborg, 1951) ill. a szilárd fázisú peptid szintézis ioncsere polimer vázon történő megvalósításáért (Merrifield, 1984) kiérdemelt Nobel-díjakat is. Az előbbi a nukleáris technológia, míg az utóbbi a gyógyszerkémia fontos eljárásává fejlődött.

A tervszerű és szelektív ioncsere funkciók kialakításával a nanotechnológiában, a nagyhatékonyságú ionkromatográfiában, a szenzorok fejlesztésében, a konduktív polimerek technológiájában, a nukleáris kémiai dúsítások és dekontaminálások területén is jelentős eredmények születtek. Ide tartozik az atomerőművi ultra-nagytisztaságú hűtővizek előállításához szükséges ioncsere kémiai műveletek kialakítása. A biológiailag aktív molekulák, vízzoldható vitaminok, antibiotikumok, alkaloidok preparatív és analitikai szeparációja polimer ioncsere anyagok alkalmazásával oldható meg. Az ioncserélőn kötött enzimek, ill. katalizátorok kémiai alkalmazása is jelentős. Fontos kutatások tárgya jelenleg a nanopórusos ioncsere anyagok, membránok (Nature Nanotechnology 2010), ionszelektív grafének (Nature Communications, 2016) alkalmazása a tengervíz sótalanításban, ultranagyhatékonyságú analitikai kromatográfiában (LCGC 2013) és nukleinsavakra szelektív szenzorok működésében. A biokémia és proteomika területén – különösen a többdimenziós kromatográfiás elválasztások révén - az egyes ionizált fehérjék azonosítása és az abból származó új klinikai kémiai információk jelentősége kiemelendő. Ez esetben az ionizált óriásmolekulák elválasztását ioncsere és apoláros szilárd fázisú tandem kromatográfiás oszlopokon végzik. A rendszer további tömegspektroszkópiás kapcsolásával a jelenlegi biomarker kutatás és a klinikai diagnosztika egyik legfontosabb laboratóriumi eszköze.

A hazai kutatások ezen a szakterületen öt évtizedre nyúlnak vissza, nemzetközileg elismert tudományos műhelyek alakultak ki. Az első magyar szerzős angol nyelvű szakkönyv (Inczédy J. *Analytical applications of ion exchangers*, Pergamon Press, Oxford) 1966-ban, 50 éve jelent meg. Két jelentős hazai tudományos műhelyt kell kiemelnünk a múltból, a 70-es, 80-as évekből, amelyek az oldatos ionos kémia területén nemzetközi rangot értek el és hatásuk a mai napig, a XXI. sz.-ban is érzékelhető: az Inczédy János akadémikus által vezetett Veszprémi Egyetem (jogutód Pannon Egyetem) Analitikai Kémia tanszéke és MTA kutatócsoportja, ill. a Pungor Ernő akadémikus által vezetett Budapesti Műszaki Egyetem Analitikai Kémia tanszéke és MTA kutatócsoportja. Inczédy által megalapozott kutatások *egyik fő iránya az ioncsere-szelektivitás, az ioncsere-, ion-pár- és ligandcsere kromatográfia, folyadékfázisú extrakció fizikai-kémiai alapjainak kutatása és gyakorlati alkalmazásai voltak.* A több nyelvre is lefordított „*Komplex egyensúlyok analitikai alkalmazása*” c. könyvében azonos koordinatív szemlélettel kerülnek tárgyalásra ionos oldatok sav-, bázis-, komplexképző és redoxi reakciói. Ezáltal egységes egyensúlyi számításokra ad lehetőséget különböző oldatok ionos összetételére vonatkozóan. Az „*Ioncsere és alkalmazásuk*” c. szerkesztett szakkönyve már nemcsak a laboratóriumi, hanem az atomipari, hidrometallurgiai és víztechnológiai eljárásokról is számot ad. Pungor akadémikus az elsők között volt a világon, aki felismerte az anion- és kation-szelektív potenciometriás elektródok újszerű lehetőségeit. Előrelátását igazolja, hogy az *ionoforok, az ionszelektív membránok, szenzorok* fejlesztése jelenleg is a korszerű elektroanalitikai kutatások fókuszában található. Mindkét tudományos iskola kiemelendő érdeme, hogy nemcsak a megfelelő elméleti háttérrel biztosították, hanem a vizsgálatokhoz elengedhetetlenül szükséges műszeres infrastruktúrát is megalapozták.

A tudományos ülésen elhangzott kutatóműhelyi előadások:

- Hajós Péter, (Pannon Egyetem): **Az ion-kromatográfia egyensúlyi elmélete és új kémiai módszerei**
- Felinger Attila, (Pécsi Tudományegyetem): **Ikerionos állófázisok retenciós tulajdonságai nemlineáris és preparatív kromatográfiában**
- Horvai György – Nyulászi László – Dorkó Zsanett – Szakolczai Anett (Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem): **A szenzoroktól a molekuláris lenyomatú polimereken át a Freundlich izotermáig.**
- György Marko-Varga (Lund University, Svédország): **Protein mapping ioncserés elválasztással klinikai célokra**
- Noszál Béla – Mazák Károly – Mazákné Krasznai Márta (Semmelweis Egyetem): **Megoszlás és membrán-penetráció, mint az ionizáltsági állapot függvénye**
- Kónya Zoltán, (Szegedi Tudományegyetem): **Titanát nanocsövek ioncsere tulajdonságai és alkalmazási lehetőségei**
- Nagy Noémi (Debreceni Egyetem) : **Ioncsere-folyamatok az agyagásványok „nanolaboratóriumában”**
- Bélafiné Bakó Katalin – Gubicza László – Nemestóthy Nándor (Pannon Egyetem): **Az ionok szerepe a membrános műveleteknél.**

Hajós Péter
Pannon Egyetem, Kémia Intézet
Analitikai Kémia Intézeti Tanszék

Az ionok szerepe a membrános műveleteknél

BÉLAFINÉ BAKÓ Katalin*, NEMESTÓTHY Nándor és GUBICZA László

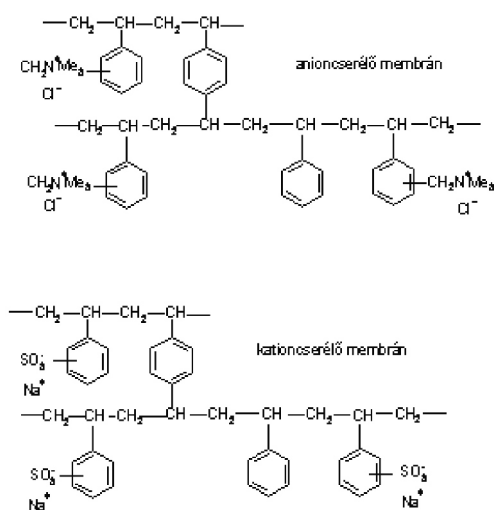
Pannon Egyetem, Biomérnöki, Membrántechnológiai és Energetikai Kutató Intézet, 8200 Veszprém, Egyetem u. 10.

Bevezetés, alapfogalmak

Az ionok és a membránok közös története 1953-ig nyúlik vissza, amikor W. Juda és W.A. MacRea, az Ionics Incorporation munkatársa szabadalmat nyújtottak be „Ion exchange materials and method of making and using the same” címmel (US 2, 636, 8519), amelyben szulfonsav csoportokat tartalmazó, ionos karakterű polimer membrán készítési módját írták le.

A membránok anyagába juttatott vagy felületére rögzített ionok és ellenionjaik – az ioncserélő gyantákhoz hasonlóan – ioncserére (is) képesek, ezért ezeket ioncserélő membránoknak hívták. Itt is megkülönböztethetünk anion és kation cserélő membránokat.

Az ionos (ioncserélő) membránok² szerkezetileg lehetnek heterogének és homogének, ezek előállítása alapvetően különbözik³. A heterogén membránokat ioncserélő gyanta és filmképző polimer összekeverésével készítik, a keverékből filmet öntve. Homogén membránok esetén a már kész polimer filmhez illesztik az ionos csoportot kémiai kötással⁴. Ha a membránt pozitív töltésű csoportok (pl. kvaterner ammónium sók) felvitelével alakítják ki (1. ábra), anion cserélő membránok nyerhetők. Kation cserélő membránok esetén pedig negatív töltésű csoportokat kell alkalmazni, pl. szulfonsav vagy kaboxil csoportokat.



1. Ábra. Anion- és kationcserélő membránok felépítése

Szeperációs műveletek ionos membránokkal

Az ionos membránok felhasználásával többféle szeperációs művelet valósítható meg⁵. Az egyik legegyszerűbb és legrégebbi ilyen művelet a membrános elektrolízis, ahol az

eredetileg diafragmával működtetett elektrolízisnél anion illetve kation cserélő membránt alkalmaztak, s így hatékonyabb lett a szeperáció. Ionos membránok beépítésével sókból így savak és lúgok állíthatók elő két cellás elrendezésben, elektromos erőter (két elektród) alkalmazásával. A művelet továbbfejlesztett és széles körben alkalmazott változata az elektrodialízis⁶, ahol kation és anion cserélő membránok egymást követő beillesztésével alakítanak ki cellákat. Az elektromos erőter hatására a katód illetve az anód felé áramló ionok a membránok segítségével szeperálhatók.

Az elektrodialízis (és a membrános elektrolízis) során ezen ionos membránok funkciója valójában nem ionsere, hanem az ionok szelektív áteresztése (vagy visszatartása), kialakításuktól függően. Ha ezt elnevezésükben is jelezni akarjuk, talán jogosan hívhatjuk őket *ionszelektív* membránoknak.

Az elektrodialízis különféle alkalmazásai során⁷ többféle nehézséggel kellett szembenézni. Ide tartoznak⁸ pl. az ozmotikus áram fellépése, koncentráció polarizáció kialakulása, áramsűrűségi limit megjelenése, szivárgás, eltömődés...stb. Egyes problémák megoldásában segítséget nyújthatnak az ún. bipoláris membránok⁵, amelyek tulajdonképpen egy anion és egy kation szelektív membrán összeragasztásával kialakított kompozit membránok. Funkciójuk a vízbontás, illetve savak, vagy lúgok kinyerése céljából H⁺ vagy OH⁻ ionok biztosítása.

Az ionszelektív membránok nemcsak elektromos erőterben használhatók². Az ún. Donnan dialízis esetén (vagy diffúziós dialízis) lehetséges egyes ionos elválasztása úgy is, hogy nincs elektromos erőter, csak az egyik fajta (vagy anion, vagy kation szelektív) membránt beépítve az adott ion átjuthat a membránon diffúzió útján, míg az elleniont visszatartja a membrán. Ezt a szeperációs eljárást célszerű akkor alkalmazni, ha az egyik ion jóval nagyobb méretű, s membránon való áthaladása sokkal lassabb lenne.

Az ún. PEM üzemanyag cellákban szintén ionos membránokat alkalmaznak: ún. protonszelektív (kation szelektív) membránokat⁹, amelyeknek hármas funkciója van:

- Elválasztja az anódot és a katódot
- Megakadályozza az üzemanyag és az oxidálószer összekeveredését
- Átengedi a protonokat

Napjaink egyik legérdekesebb újdonságát jelentik az ionos membránok világában azok a filmek, ahol egy nem-vezető pórusos membránt (pl. ultraszűrő membrán) ionos folyadékkal itatnak át, és így biztosítják egyrészt a

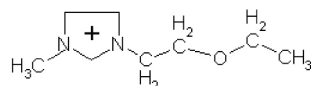
* e-mail: bako@almos.uni-pannon.hu

vezetőképességét, másrészt az ionszelektivitását¹⁰. Ezeket az ún. támasztóréteges folyadékmembránokat nemcsak ionok elválasztására, vagy üzemanyagcellákban lehet felhasználni, hanem pl. olyan gázok szeparációjára is alkalmasak, amelyek polaritásukban eltérő komponenseket tartalmaznak. A szén-dioxid metántól történő elválasztására például sikerrel alkalmazhatók az ún. alkil.alkoxi típusú ionos folyadékok¹¹ (2. ábra).

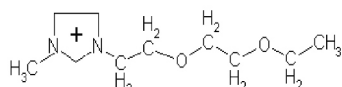
SZERKEZET

KATION

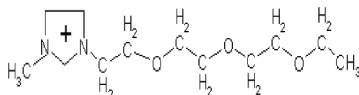
1-(2-etoxi-etil)-3-metil-imidazolium-hexafluorofoszfát



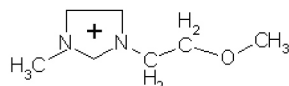
1-{2-[2-(etoxi)-etoxi]-etil}-3-metil-imidazolium-hexafluorofoszfát



1-[2-{2-[2-(2-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etil]-3-metil-imidazolium-hexafluorofoszfát



1-(2-metoxi-etil)-3-metil-imidazolium-hexafluorofoszfát



Az anion minden esetben PF_6^- volt.

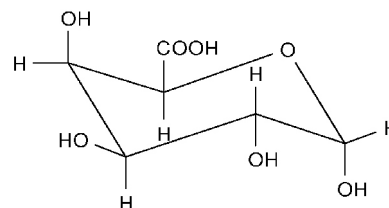
2. Ábra. Alkil-alkoxi típusú ionos folyadékok

Alkalmazási technikák

Elektrodialízis szerves savak kinyerésére

Laboratóriumunkban a fumársav – almasav biokonverzióhoz kapcsolódóan vizsgáltuk az almasav kinyerését ED alkalmazásával¹². Ehhez egy aszimmetrikus, két kation- és egy anionszelektív membránt tartalmazó ED készüléket állítottunk össze. A feladat az volt, hogy az ammónium maláttól (el nem reagált szubsztrát) elválasszuk az almasavat (termék). A speciális elrendezésnek köszönhetően nemcsak a termék kinyerést lehetett így megoldani, de visszanyertük az ammónium ionokat és a fumársavat is, amelyeket vissza lehetett vezetni a bioreaktorba a további reakcióhoz.

Elektrodialízist használtunk a pektin hidrolízisének keletkező monomer, a galakturonsav kinyerésére is¹³, amelyet többek között savanyítószerként használnak fel az élelmiszeriparban. A különféle forrásból (pl. gyümölcsle gyártásnál keletkező törkölyök, préslepenyek és hasonló értéktelen melléktermékek) nyert pektinek hidrolizátumaiból a galakturonsav egy lépésben kinyerhető volt bipoláris ED alkalmazásával.



3. Ábra. A galakturonsav szerkezeti képlete

Mikrobiális üzemanyagcellák

A mikrobiális üzemanyagcellák¹⁴ olyan bioelektrokémiai rendszerek, ahol kémiai energiából elektromos energia nyerhető mikroorganizmusok katalitikus reakciója során. Az anód és katód cellát általában egy protonszelektív membrán választja el egymástól – hasonlóan a „klasszikus” PEM üzemanyagcellákhoz. Projektünkben például egy cukorrépa üzemben keletkező szennyvizet használtunk fel¹⁵ elektromos energia generálására hosszabb távú tartamkísérleteinkben (800 – 1000 óra), ahol kiinduló mikroba-konzorciumként egy biogáz telepről származó iszapot alkalmaztunk¹⁶, s 30-40 Wh/m² energiát tudtunk kinyerni.

Membrános gázszeparáció támasztóréteges ionos folyadék membránokkal

Intézetünkben – Magyarországon egyedülként – több mint 10 éve foglalkozunk membrános gázszeparációval¹⁷, amit hidrogén, metán, szén-dioxid, nitrogén...stb. tartalmú, különféle összetételű gázok elválasztására használtunk. E szeparációs műveletek megvalósíthatók szervesetlen vagy polimer anyagú membránokkal, valamint ún. folyadékmembránokkal, ahol a fluid közeg lehet pl. ionos folyadék is¹⁰.

A támasztóréteges ionos folyadék membránokkal végzett gázszeparációs méréseink első fázisában az egyes (tiszt) gázokra vonatkozó permeabilitási adatokat határoztuk meg, majd két, illetve többkomponensű modellelegekkel mértük ki az adott rendszerben a membrán szelektivitását. Végül ipari gázelegek, gázminták szeparációjának hatékonyságát jellemeztük különféle paraméter beállítások mellett¹⁸.

Összefoglalás

Az ionok, ionos vegyületek elválasztásához egyre gyakrabban alkalmaznak membrános műveleteket, pl. membrános elektrolízist, vagy elektrodialízist. Ezekhez ionszelektív membránokat célszerű felhasználni. Ebben az összeállításban példákön keresztül mutattuk be az alkalmazási lehetőségeket.

Köszönetnyilvánítás

Kutatómunkánkat támogatta az OTKA K 119940 (2016 – 2020) és a GINOP-2.3.2-15-2016-00016 (2016-2020) nyilvántartási számú projekt.

Hivatkozások

1. Juda, W.; McRea, W.A. Ion exchange materials and method of making and using the same, U.S. Patent 2, 636, 8519
2. Bélafe-Bakó K. *Membrános műveletek*, Veszprémi Egyetemi Kiadó, Veszprém, **2002**.
3. Davis, T. A.; Grebenyuk, V.; Grebenyuk, O. *Electromembrane Processes, Membrane Technology in the Chemical Industry*, S. P. Nunes and K.-V. Peinemann (ed.), Wiley-VCH, New York, **2001**.
4. Scott, K. *Handbook of industrial membranes*. Amsterdam: Elsevier Advance Technology, 760–770, **1995**.
5. Strathmann, H. *Ion-exchange membrane separation processes*, Elsevier B.V., **2004**.
6. McRae, W. A. *Electrodialysis, Desalination technology developments and practice*, Porteous, Applied Science, New York, 249-264, **1983**.
7. Korngold, E.: *Electrodialysis — membranes and mass transport, Synthetic Membrane Processes Fundamentals and Water Applications*, Academic Press, New York, **1984**.
8. Grossman, G., Sonin, A. A.: Membrane fouling in electrodialysis: a model and experiments, *Desalination* 12 (1973) 107-125
[https://doi.org/10.1016/S0011-9164\(00\)80178-2](https://doi.org/10.1016/S0011-9164(00)80178-2)
9. Bélafe-Bakó K. Legújabb membrántechnikák és alkalmazásaik, *Magyar Kémikusok Lapja* **61** (2006) 145-152
10. Cserjési, P.; Nemestóthy, N.; Bélafe-Bakó, K. Gas separation properties of supported liquid membranes prepared with unconventional ionic liquids, *J. Membr. Sci.* **349** (2010) 6-1
<https://doi.org/10.1016/j.memsci.2009.10.044>
11. Bélafe-Bakó K., Vass A., Cserjési P., Nemestóthy N. Eljárás gázok szeparációjára alkil-alkoxi típusú ionos folyadékokból előállított támasztóréteges folyadék membránok segítségével, *Szabadalom*, P 08 00093, 2008
12. Bélafe-Bakó, K.; Nemestóthy, N.; Gubicza, L. Study on application of membrane techniques in bioconversion of fumaric acid to L-malic acid, *Desalination* 162 (2004) 301-306 [https://doi.org/10.1016/S0011-9164\(04\)00063-3](https://doi.org/10.1016/S0011-9164(04)00063-3)
13. Molnár, E.; Nemestóthy, N.; Bélafe-Bakó, K. Utilisation of bipolar electrodialysis for recovery of galacturonic acid, *Desalination* 250 (2010) 1128-1131
<https://doi.org/10.1016/j.desal.2009.09.124>
14. Bélafe-Bakó K., Vajda B. Mikrobiális üzemanyagcellák, *Magyar Kémikusok Lapja* **65** (2010) 151-153
15. Bélafe-Bakó, K.; Vajda, B.; Nemestóthy, N. Study on operation of a microbial fuel cell using mesophilic anaerobic sludge, *Desalination and Water Treatment*, **35** (2011) 222-226 <https://doi.org/10.5004/dwt.2011.2415>
16. Bélafe-Bakó, K.; Vajda, B.; Bakonyi, P.; Nemestóthy, N. Removal of COD by Two-Chamber Microbial Fuel Cells, Technology and Application of Microbial Fuel Cells, Prof. Chin-Tsan Wang (Ed.), InTech, **2014**.
<http://dx.doi.org/10.5772/57200>
17. Bélafe-Bakó, K.; Nemestóthy, N.; Bakonyi, P. Separation of gases using membranes containing ionic liquids, in *Ionic liquids in separation technology*, De Los Rios, A.P., Fernandez, F.J.H (Ed.), Elsevier, Amsterdam, **2014**.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63257-9.00008-0>
18. Törő, M.; Vágó, Á.; Bélafe-Bakó, K.; Nemestóthy, N. Application assessment of membrane-based gas separation technology, *MOL Tudományos Közlemények*, 2011/2, 50-57

The role of ions in membrane processes

In membrane separation techniques ions may play different roles. Several membrane process is able to separate charged cations and anions. Moreover integrating certain ions into the membrane selective separation of some (not necessarily ionic) compounds is possible. For separation of ions cation or anion selective membranes are applied in the diffusional dialysis (Donnan dialysis), electrodialysis, membrane electrolysis, electro deionization ...etc. processes.

Supported liquid membranes can be manufactured by impregnation of porous membranes with liquids (e.g. ionic liquids). The selectivity of these membranes are determined by the ions. These membranes can be applied for example separation of gaseous mixtures. Some of the processes, membrane techniques, application possibilities are presented in the paper by providing relevant examples.

Az ion-kromatográfia retenciós elmélete és új kémiai módszerei

HAJÓS Péter^{a,*}

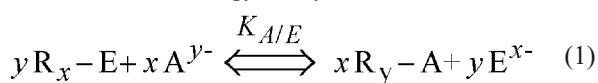
^a Pannon Egyetem, Analitikai Kémia Intézeti Tanszék, 8200 Veszprém, Egyetem u. 10.

1. Bevezetés

A klasszikus ioncsere-kromatográfia elméletében és gyakorlatában jelentős fordulatok tanúi vagyunk. A modern kémiai elválasztástudomány egyik legdinamikusabban fejlődő részterületévé vált a nagyhatékonyságú ion-kromatográfia (HPIC), amely vizes oldatokból ionos vagy ionizálható molekulák gyors, szelektív elválasztását teszi lehetővé. Erre a fejlődésre egyrészt a módszerek kémiájának széles variációja, másrészt a szilárd megosztó fázis fizikai, kémiai szerkezetében történő fejlesztések adtak módot. Az eluens oldatban ill. a szilárd pellikuláris ioncsere fázisban kialakuló kémiai mikro-egyensúlyi paraméterek, moláris frakciók, ionos töltések, komplex egyensúlyok, stabilitási viszonyok, ioncsere kapacitás stb. alapján ma már lehetőség van a szelektivitás és az elválasztások szabályozására, új kémiai módszerek tervezésére.^{1,2} A kutatások hasznosítása az ultra nagy tisztaságú vizek vizsgálatától a többdimenziós biokémiai elválasztásokig terjednek. Ez a közlemény az MTA 2016. évi közgyűlésén elhangzott előadás alapján röviden vázolja az ionkromatográfiának a kutatóhelyen kidolgozott egyensúlyi retenciós elméletét és erre építhetően példát mutat be új kémiai módszerek kifejlesztéséről, megvilágítja a nagyhatékonyságú ioncsere analitikai elválasztások kémiai egyensúlyi hátterét.

2. Többkomponensű szimultán ioncsere egyensúlyok

Az ionos komponensek elválasztásában kémiai egyensúlyi megfontolások alapján lehetőség van az adott komponens várható retenciójának számítására. A két fázis (R szilárd fázis, E eluens oldat) között zajló megosztási folyamatra A anion esetében felírható egyensúlyi reakció



ahol $K_{A/E}$ ioncsere egyensúlyi állandó, x és y az eluens-ion ill. a mintaion töltése. A retencióval összefüggő D megosztási hányadosra A ion esetében adódik, hogy

$$D_{A^{y-}} = K_{A/E}^{1/x} (Q/x)^{y/x} [E^{x-}]^{-y/x} \quad (2)$$

ahol Q/x E eluens-ion szilárd fázisbeli térfogatra vonatkoztatott moláris koncentrációja, amely a sztöchiometria szerint meghatározott funkciós csoportok számával, az ioncsere kapacitással, Q adható meg, $[E^{x-}]$ az eluens ion oldat fázisbeli moláris koncentrációja. A D megosztási hányados értékéből a k retenciós tényező számolható a fázisarány pontos ismeretében. A (2) egyenlet

azonban csak egykomponensű minta és eluens-ion esetében érvényes. A valós retenciós folyamat modelljének alapja az a felismerés miszerint a minta- és eluens-ionok a mozgófázisban fellépő kémiai melléreakciók nyomán, - az aktuális móltörteloszlásoknak megfelelően - különböző frakciókban vannak jelen, amelyek szimultán ioncsere folyamatokban együttesen határozzák meg a retenció mértékét. A komponensek ioncsere-megoszlási folyamatban való részvétele külön-külön additív tagként kezelendő, ugyanis ezek mindegyike más-más egyensúlyi jellemzővel rendelkezik, és különböző mértékben járul hozzá az ionok eredő retenciójához. A modell a lineáris analitikai kromatográfia feltételei között érvényesül. A minta és/vagy az eluens várható melléreakciói (protolízis, ikerion- képződés, kelát- és hidroxó-komplex képződés), továbbá azok kémiai típusai és vegyértékűsége, pH viszonyok figyelembevételével - a modell alapján az ion-kromatográfiai módszerek rendszerbe sorolhatók.^{3,4,7}

2.1. Protolízis az eluens- és / vagy a minta ionban

Többértékű mintaionok (pld. foszfát) és többkomponensű eluensek (pld. karbonát, hidrogénkarbonát, hidroxil-ionok) esetében a pH-tól függően protolízis zajlik a rendszerben, ami megváltoztatja az ionos viszonyokat. Háromértékű anion esetében a retenciót meghatározó eredő megosztási hányadosra levezethető a (3) egyenlet:

$$D_{A+HA+H_2A} = K_{A/E} \left(\frac{[E^-]}{[E^-]} \right)^3 \Phi_A + K_{HA/E} \left(\frac{[E^-]}{[E^-]} \right)^2 \Phi_{HA} + K_{H_2A/E} \left(\frac{[E^-]}{[E^-]} \right) \Phi_{H_2A} \quad (3)$$

ahol az egyes komponensek (A, HA, H_2A) pH függő frakciókban (Φ) vannak jelen. A megosztási folyamatot a frakciókra jellemző mintaspecifikus $K_{A/E}$ ioncsere egyensúlyi állandó szabályozza. Az eluens-ionok szilárd ioncsere fázisbeli koncentrációja kifejezhető a $K_{E1/E2}$ intereluens ioncsere egyensúlyi állandók segítségével, mint oldatbeli koncentrációjuk függvénye, ld. (4) egyenlet.

$$Q = 2 \left(CO_3^{2-} \right) + \left(HCO_3^- \right) + \left(OH^- \right) \quad (4)$$

Ha ennek kifejtett formáját behelyettesítjük a (3) egyenletbe kaphatjuk a végső leíró alakot, ld. (5) egyenlet.

* Hajós Péter. Tel.: +36 30 8305102; e-mail: hajosp@almos.uni-pannon.hu

$$D_{A+HA+H_2A} = \sum_1^y K_{A,HA,H_2A/HCO_3}^* \quad (5)$$

$$* \left(\frac{\sqrt{p^2 + q} - p}{4K_{CO_3/HCO_3} [CO_3^{2-}]} \right)^y \Phi_{A,HA,H_2A}$$

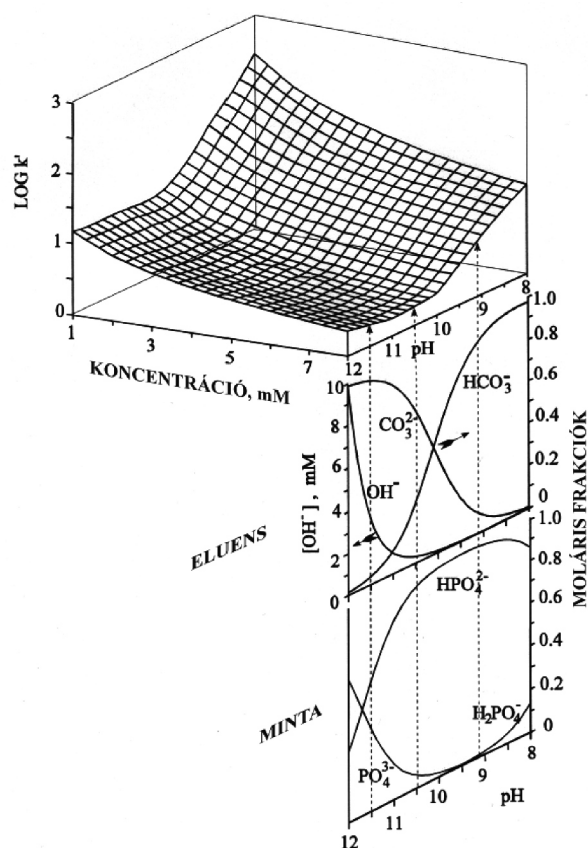
ahol

$$p = [HCO_3^-] + K_{OH/HCO_3} [OH^-] \quad (6)$$

és

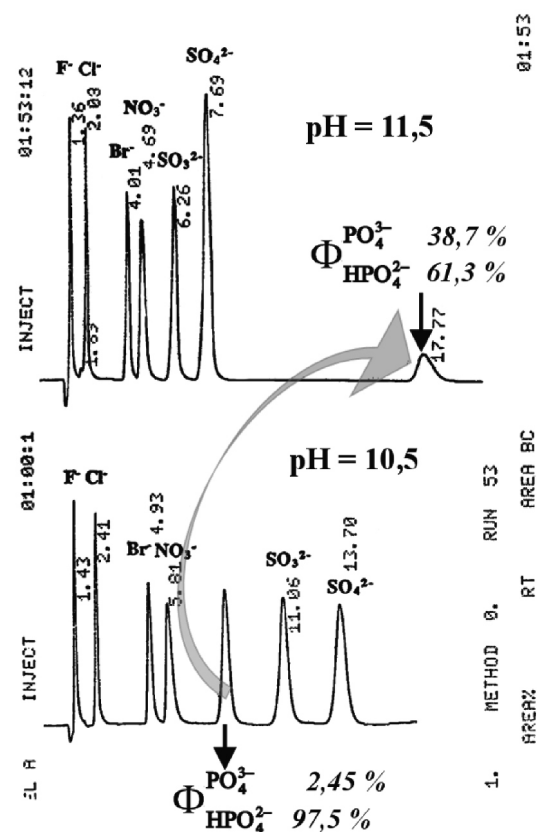
$$q = 8 * K_{CO_3/HCO_3} * Q \quad (7)$$

Az egzakt retenciós számításokhoz szükségesek a vizsgált ionokra vonatkoztatott mintaspecifikus és az eluens komponensekre vonatkoztatott intereluens ioncsere állandók, amelyek nagyszámú kísérleti adatból iterációval nyerhetők. Széles eluenskonzentráció és pH tartományra számítva 3D retenciós felületet adhatunk meg, amely információval szolgál a mintaion (pl. foszfát) megoszlási folyamatának kémiai hátteréről, a retenció szabályozhatóságáról (lásd 1. ábra).



1. Ábra. Foszfát-ion retenciós felülete karbonátos elúció során. Az eluens-komponens ionok és a mintaion moláris frakciói a pH függvényében³

A felület minden pontja egy kromatográfias csúcspozíciót jelöl. Két ellentétes irányú folyamat alakítja a retenció mértékét. Egyrészt, a pH növelésével nő az ionra vonatkozatható elúciós hatás, ezért „csökken a retenció”, mivel a kétértékű karbonát a preferált forma ebben a pH-tartományban. Másrészt, ezzel egyidejűleg nő a foszfát-ion átlagos töltése a deprotonálódás következtében, és ez a növekvő retenciónak kedvez. A két hatás eredőjeként egy minimummal rendelkező retenciós felületet kapunk. Rendhagyó retenciós tulajdonságok is magyarázhatók fentiek alapján (lásd 2. ábra). A foszfát-ion magasabb eluens pH esetében kilép a szelektivitási sorból, mivel ezen pH-tartományban a 3 értékű foszfát moláris frakciója növekszik és ezáltal a retenció nő. Ez célszerűen akkor hasznosítható, ha a minta várható foszfát-konzentrációja nagy és a kromatográfias csúcs nagyobb bázisszélességet igényel. A fenti egyensúlyi elmélet alapján hasonló retenciós felületek, relációk, pH hatások adhatók meg egyéb szerves, szervetlen, szerves anionok, változó oxidációfokú klór-, bróm-oxoanionok, fém-kelát anionok esetében is.^{5,6,8}

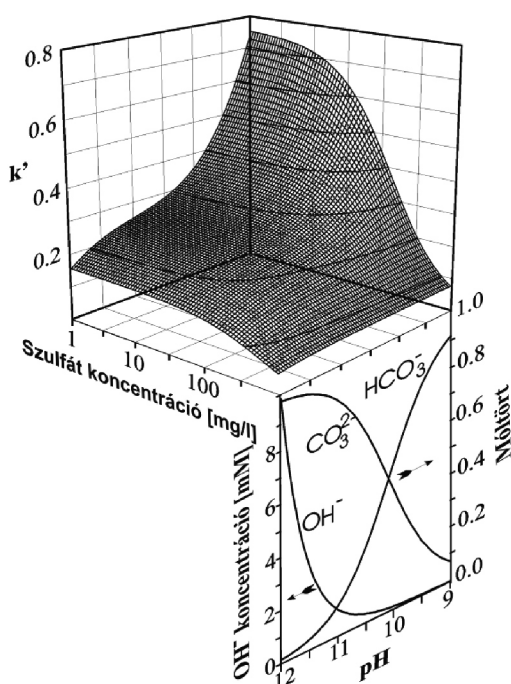


2. Ábra. Szelektivitás szabályozása az anion-kromatográfiában³

2.2. Mátrix-ion jelenléte a mintában

A nagyhatékonyságú ion-kromatográfia nagy szelektivitású elválasztást biztosít. Ugyanakkor léteznek olyan szélsőséges komponens kompozíciók, mátrixhatások, amelyekben a célion retencióját befolyásolja a nagy koncentrációban jelenlévő kísérő ion jelenléte. Az így előálló retenciós csúszás a célion vagy más ionok kimutathatóságát zavarja.² Ez az úgynevezett önelúció, amely azonban egyensúlyi

számításokkal nyomon követhető. Ha ismerjük a mátrix-ion valószínűsíthető koncentrációját és az eluensre vonatkoztatható ioncsere egyensúlyi állandóját, akkor az (5) egyenlet alapján megadható a várható retenciós felület. Ezt példázza a 3. ábra, amelyen nagy koncentrációjú szulfát mátrixban kis koncentrációjú bromát-ionok retencióját láthatjuk. Minél kisebb az eluens bázicitása (pH 9-10) a növekvő koncentrációjú mátrix-ion annál nagyobb retenciós eltérést okoz. A számított ábra alapján azonban kijelölhetők azok az izo-retenciós pontok, amelyeknek megfelelő elúciós paraméterek konstans bromát retenciót biztosítanak. Így a mátrixhatás csökkenthető ill. elkerülhető.



3. Ábra. Bromát-ion számított retencióját szulfát-tartalmú mátrix-ion jelenlétében²

3. Új eluensrendszerek, kémiai módszerek az ion-kromatográfiában

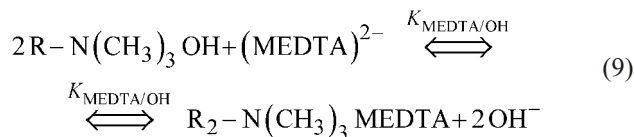
Az ion-kromatográfiában fokozott igény van olyan eluensrendszerek kidolgozására, amelyek az egyensúlyi elmélet adta lehetőségek alapján különböző minta-kompozíciók esetén is módot teremtenek szabályozható elúcióra és a szelektivitási kör jelentős bővítésére.^{9-14, 16,17}

3.1. Fém-kelát komplex anionok elválasztási módszere és retenciós elmélete

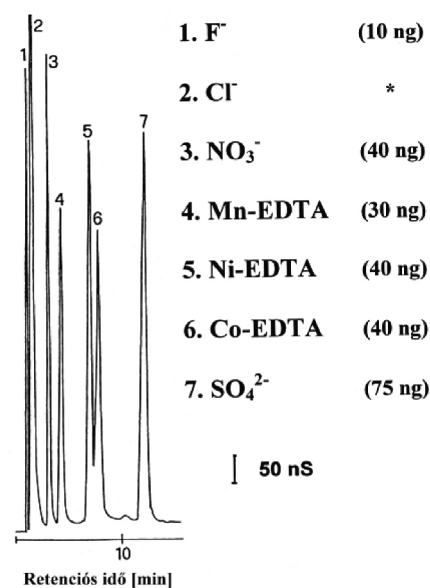
Kompleképző ligandumok bevezetése a minta és /vagy az eluens oldatba az ionos töltések számát és a kémiai szerkezetet szabályozó kémiai eszköz. Átmeneti-, nehézfém-ill. ritkaföldfém ionok (pl. Cu, Zn, Ni, Co, Pb, Gd) alkalmas ligandumokkal (pl. poliamino-karbonsavakkal) bázisos pH közegben nagy stabilitású komplex anionokat képeznek. Pl. EDTA esetében ((8) egyenlet):



Így anioncserélő oszlopon bázisos elúcióval szeparálhatók ((9) egyenlet).



A retenciós sorrendet meghatározó tényezők: a komplex stabilitása (β), az elúció pH-ján a komplex aktuális moláris frakciója (Φ), ligandum protonálódása (K), a komplex forma ioncsere egyensúlyi állandója ($K_{\text{MEDTA}/\text{OH}}$). Ezen adatok ill. mellékreakcióik ismeretében az (5) egyenlet alkalmazásával a várható retenciós értéke számítható, az elválasztás tervezhető. Előnyös körülmény, hogy a szükséges pH-t a bázisos eluens biztosítja, továbbá ezen a pH-n a poliamino-karbonsav ligandumok protonálódásának hatása, mint mellékreakció - minimális. Az eljárásban egyéb anionok is elválaszthatók, így a mintában eredetileg jelenlevő fémionok, és anionok szimultán ion-kromatográfiás analízise is végrehajtható (4. ábra).

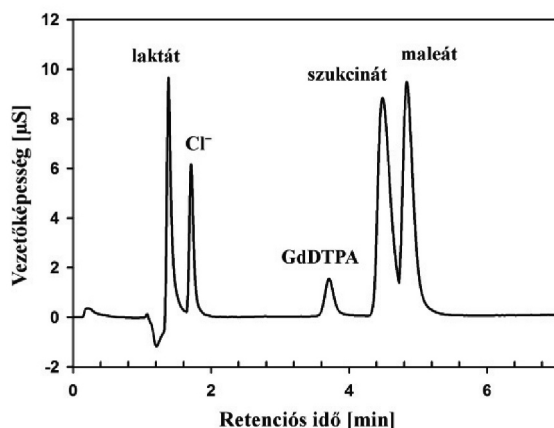


4. Ábra. Fém-kelát komplex anionok és szerves anionok ion-kromatográfiás elválasztása

A ritkaföldfém ionok közül kiemelendő a Gd-kelát komplex anionra kifejlesztett módszer⁵, tekintettel a vegyület orvosi diagnosztikai - mint in vivo MRI kontrasztanyag - jelentőségére. Az 5. ábrán a Gd - dietilén-triamin-pentaacetát komplex anion elválasztását látjuk szerves mátrix ionok jelenlétében.

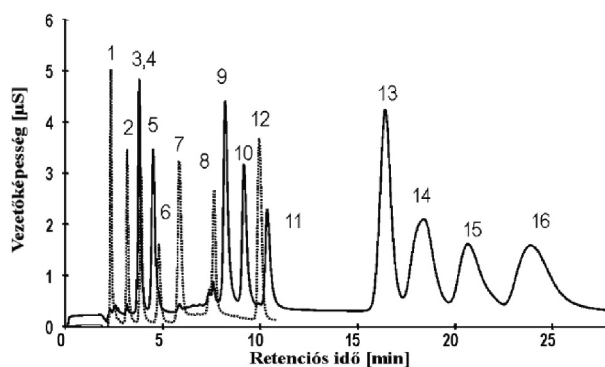
3.2. Makrociklikus ioncsere módszere és retenciós elmélete haloacetátok elválasztására

Ha a szilárd polimer fázisba funkció csoportként makrociklikus molekulát kötünk (pl. n-decil-2.2.2 kriptát), akkor újabb szelektivitást növelő kémiai paramétereket vezetünk be. Alkáli hidroxid eluens alkalmazása esetén a szilárd fázisban kialakuló alkáli kriptát anioncserélőként



5. Ábra. (Gd-DTPA)²⁻ komplex anion és szerves anionok ion-kromatográfiás elválasztása⁵

funkcionál. Az alkáli ion kiválasztása, a fémion rádiusza, a makrociklus kavitása, polarizálhatósága, az alkáli-kriptát komplex stabilitása, a komponensek ioncsere egyensúlyi jellemzői retenciót befolyásoló tényezők, amelyek értéke becsülhető és az elválasztás az (5) egyenlet alapján tervezhető. 15 Az alkáli hidroxid eluens koncentrációjával a makrociklikus komplex móltört eloszlását szabályozhatjuk, ezáltal a Q ioncsere kapacitást befolyásoljuk. Ez a retenció mértékére hat. Az alkáli minőségével (Li, Na, vagy K) a szelektivitást tudjuk befolyásolni, mivel így gyenge, közepes vagy erős bázicitású anioncserélő lesz jelen. Ezek kombinációja előnyös gradiens elválasztásokat tesz lehetővé (6. ábra).



6. Ábra Mono-/ di-/ tri- klór-bróm acetátok elválasztása makrociklikus anioncserélőn gradiens elúcióval (Na/K-n-decil-2.2.2 kriptát)¹⁵
1 – fluorid, 2 – klorid, 3 – monoklór-acetát, 4 – nitrit,
5 – monobróm-acetát, 6 – bromid, 7 – nitrát, 8 – szulfát,
9 – diklór-acetát, 10 – brómklor-acetát, 11 – dibróm-acetát, 12 – foszfát,
13 – triklór-acetát, 14 – monobróm-diklór-acetát, 15 – monoklór-dibróm-acetát, 16 – tribróm-acetát

Köszönetnyilvánítás

A jelen közlemény alapját képező munkákat támogatták az OTKA K81843 és a GINOP-2.3.2-15-2016-00016 nyilvántartási számú projektek.

Hivatkozások

- Hajós P.; Horváth O.; Révész G. *Adv. Chromatography* Marcel Dekker Inc., New York, **1998**, 39, 311
- Hajós P.; Horváth K. *J. Chrom. A*, **2008**, 1199, 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.05.011>
- Hajós P.; Horváth O.; Denke V. *Anal. Chem.* **1995**, 67, 434. <https://doi.org/10.1021/ac00098a032>
- Tófalvi R.; Horváth K.; Hajós P. *J. Chrom. A*, **2013**, 1272, 26 <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.11.054>
- Hajós P.; Lukács D.; Farsang E.; Horváth K. *J. Chrom. Sci.* **2016**, 1-9. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw133>
- Fóti Gy.; Hajós P.; Pellaton G.; Kovács sz. E. *Anal. Chem.* **1996**, 68, 2580-2589. <https://doi.org/10.1021/ac9600159>
- Madden J.; Haddad P.R.; Hajós P. *TrAC, Trends in Analytical Chemistry*, **1996**, 15, 531. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(96\)00067-2](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(96)00067-2)
- Hajós P.; Horváth O.; Révész G.; Peear J.; Sarzanini C. *Progress in Ion Exchange: Advances and Applications* (Editors: A. Dyer, M.J. Hudson, P.A. Williams) The Royal Society of Chemistry, Cambridge, ISBN: 0-8247-0159-3, pp.144-152, **1997** <https://doi.org/10.1533/9781845698652.2.144>
- Hajós P.; Révész G.; Horváth O.; Peear J.; Sarzanini C. *J. Chrom. Sci.* **1996**, 34, 291-299. <https://doi.org/10.1093/chromsci/34.6.291>
- Hajós P.; Révész G. *J. Chrom. A*, **1997**, 771, 23-33. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)00077-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)00077-0)
- Hajós P. *J. Chrom. A*, **1997**, 789, 141-148. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)00524-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9673(97)00524-4)
- Hajós P.; Nagy L. *J. Chrom. B*, **1998**, 717, 27-38. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(98\)00247-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(98)00247-3)
- Hajós P. *J. Chrom. A*, **2002**, 955, 1-8. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(02\)00225-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)00225-X)
- Horváth K.; Hajós P. *J. Chrom. A*, **2006**, 1104, 75-81 <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.11.064>
- Bruzzoniti M.C.; De Carlo R.M.; Horváth K.; Hajós P.; Perrachon D.; Prella A.; Tófalvi R.; Sarzanini C. *J. Chrom. A*, **2008**, 1187(1-2), 188-96. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.02.028>
- Conca R.; Bruzzoniti M.C.; Sarzanini C.; Hajós P. *Anal. Chim. Acta*, **2001**, 439, 107-114. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(01\)01022-4](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(01)01022-4)
- Hajós P.; Horváth K.; Conca R.; Sarzanini C. *Chromatographia*, **2002**, 56, 103-107. <https://doi.org/10.1007/BF02494121>

Retention theory and method developments in high performance ion chromatography

The use of high-performance ion exchange chromatography for the separation of inorganic and organic cations, anions, oxoanions, metal chelate complex anions and ionizable molecules has become an attractive and viable method during the past decades. In this article we have presented a retention theory based on chemical equilibria associated with practical considerations for ion chromatography. The major factor in the control of selectivity for this system is the imposition of chemical equilibria on the ion exchange distribution. The variability of the eluent and solid phase composition with protonation and chelating, macrocyclic ligands can be used to exploit a wide range of secondary chemical equilibria and thereby obtain a very broad scope for ion-chromatography.

The versatility of ion chromatography has been significantly developed by the application of multiple species eluent as carbonate buffer eluent. However, ion exchange equilibria are strongly dependent on interactions between the species in the mobile and the stationary phases. The strength of an eluent can be manipulated simply by changing the pH. The system that contains several ionic species in the eluent and different forms of analytes in the sample is rather complicated. In order to have a reliable retention model, all the forms of species in the system must be considered. The equilibrium based multiple eluent / analyte species model was developed and derived as a mean of considering all competing ions by taking into account their differing selectivities. Ion – specific and intereluent selectivity constants were determined from the wide range of experimental retention data by iterative calculations using the derived equations. The results of retention data for phosphate ions eluted with carbonate buffer in quantitative three-dimensional retention surfaces (log k , eluent concentration, pH) together with species distribution graphs are also presented.

A common problem of the most HPIC methods is that in the real samples there are a great amount of matrix components

together with the trace level analytes. The retention behavior of low concentration bromate anions was studied systematically as a function of changing high matrix, sulphate concentration. Stoichiometric retention model was developed for interpretation and prediction of matrix effects. The method describes precisely the retention shift of trace anions in the high level of ionic matrix.

An simple ion chromatographic method was developed for the separation of transition-, heavy- and rare earth metal chelates (Cu, Zn, Ni, Co, Pb, Gd) and free anionic complexing ligands (EDTA, DCTA, DTPA) using alkaline carbonate eluents and conductivity detection. When basic solutions contains an excess of a strong complexing anion of high charge such as polyamino-carboxylic acids, most metal ions will occur as anionic complexes. The metal-EDTA complexes are anions and can be separated by anion exchange. Hence, this method provides simultaneous metal and anion analysis. The system was utilized to separate metal-chelate complex anions, chelating ligands and common anions. The complex equilibria of separations were studied in order to understand major factors in the control of selectivity and retention order of complex anions. The method is also useful for species identification and simultaneous analysis of Gd-complexes and aliphatic organic / inorganic anions.

In our work we also report retention behaviors of chlorinated-brominated haloacetic acids (HAAs: MCA - monochloroacetic acid, MBA - monobromoacetic acid, DCA - dichloroacetic acid, BCA - bromochloroacetic acid, DBA - dibromoacetic acid, TCA - trichloroacetic acid, MBDBA - monobromo-dichloroacetic acid, MCDDBA - monochloro-dibromoacetic acid, TBA - tribromoacetic acid) on a macrocycle based anion exchanger containing covalently bound n-decyl-2.2.2 cryptand (D222) using gradient hydroxide elution and suppressed conductivity detection. Since most macrocycles are neutral molecules, when the cation are complexed into the macrocycle a positively charged functional group is generated which then provides the site for anion exchange with high selectivity.

Titanát nanoszerkezetek és fémek felületi kölcsönhatásai: ioncsere vagy klaszterképződés?

MADARÁSZ Dániel,^a KUKOVECZ Ákos^b, KISS János^c és KÓNYA Zoltán^{a,c,*}

^aSzegedi Tudományegyetem, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

^bMTA-SZTE „Lendület” Pórusos Nanokompozitok Kutatócsoport, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

^cMTA-SZTE Reakciókinetikai és Felületkémiai Kutatócsoport, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

1. Általános bevezetés az 1D struktúrákról

Az egydimenziós (1D) nanoszerkezetek (nanocsövek, nanoszálak, nanorudak) története a szén nanocsövek felfedezésével kezdődött, de napjainkra már számos egyéb anyagból sikerült 1D-s struktúrát előállítani (ezüst, réz, wolfram-oxid, cérium foszfát, titán-dioxid vagy az ebben a dolgozatban is tárgyalt trititanát)²⁻⁶. Közös tulajdonságuk, hogy igen nagy hossz/keresztmetszet aránnyal rendelkeznek. Az 1D-s nanostruktúrák szerkezetüknek köszönhetően tulajdonságaikban eltérnek a tömbfázisú anyagoktól. Nagy a fajlagos felületük és a kvantum korlátozottság („*quantum confinement*”) miatt különleges elektromos, optikai és kémiai tulajdonságokat mutatnak.

2. Titanát nanocsövek és nanoszálak előállítása, jellemzése

A titanát nanocsövek és nanoszálak előállítása alkáli hidrotermális eljárással történik. TiO_2 és 10 M-os NaOH homogén szuszpenzióját reagáltatjuk 24 órán át teflon bélésű autoklávban 150-190 °C-on^{7,8}. Az autoklávot rövidebb tengelye körül forgatjuk. Lassú forgatás és alacsonyabb hőmérséklet mellett csöves, míg gyorsabb forgatással magasabb hőmérsékleten szálak morfológiájú szerkezeteket kapunk. A nyersterméket híg savval és desztillált vízzel mossuk a feleslegben lévő lúg közömbösítése céljából. A mosás paramétereitől függően a kész termékben a Na^+/H^+ arány változó lehet.

A nanocsövek szerkezetét „szőnyegszerűen” feltekeredett titanát lapok alkotják. A csövek végei nyitottak, átlagos hosszuk 80-100 nm, átlagos átmérőjük 5-8 nm. Egy-egy nanocsőfal átlagosan 3-4 rétegű, a rétegek közötti távolság ~0,7 nm. Szerkezetéből adódóan a nanocső igen nagy, ~230 m²/g fajlagos felülettel rendelkezik. A feltekeredett trititanát lapot egymáshoz éleiken kapcsolódó TiO_6 oktaéderek alkotják. Az oktaéderekből álló negatív töltésű vázat ioncsere pozíciókban lévő Na^+ , H^+ ionok vagy egyéb kationok semlegesítik.

A nanoszálak a nanocsövek összekapcsolódásával, majd a szerkezet összeroppanásával alakulnak ki, ezért feltekeredett lapkák helyett itt párhuzamos trititanát rétegek alkotják a szerkezetet. A szintén TiO_6 oktaéderek építőegységekből álló rétegek végeiken nyitottak. Átlagos hosszuk 2-5 m, vastagságuk 80-100 nm. A nanoszálak fajlagos felülete a nanocsövekénél jóval kisebb, kb. 30 m²/g.

3. Ioncsere és klaszterképződés titanát nanoszerkezeteken

A közelmúltban számos olyan közlemény látott napvilágot, melyekben részletesen kimutatták, hogy a titanát nanocsövek és nanoszálak jelentős mértékben tudnak fémeket különböző formában a felületükön és szerkezetükben stabilizálni. A titanát nanoszerkezetek ioncsere kapacitásuknak köszönhetően képesek fémionokat nagy mennyiségben beépíteni. Többek között Pt, Pd, Au, Ni részecskéket és fém-hidroxidokat lehet immobilizálni a pórusokon vagy pórusokban, majd a megkötött anyagok további morfológiai változásokat szenvedhetnek a különböző kezeléseknél köszönhetően^{5,9}. Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} és Cr^{3+} ionok titanát nanocsövön történő adszorpciója során kitűnt a nagy adszorpciós kapacitás¹⁰, mely a következő sorrendben változott: $\text{Pb}^{2+} \gg \text{Cd}^{2+} > \text{Cu}^{2+} \gg \text{Cr}^{3+}$. A fémionok ($\text{M} = \text{Ce}^{4+}$, La^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+}) interkalálódhatnak a titanát nanocsőben és helyettesíthetik a nátriumot vagy a protonot¹¹. A titanátok viszonylag nagy fajlagos felülete és sajátos felület fizikai és kémiai sajátosságai lehetővé teszik, hogy nemcsak fémionok, hanem fém klaszterek és fém nanorészecskék is kialakuljanak, így bővítve a titanátok fölhasználási területét főként a katalízisben, fotokatalízisben. Dolgozatunkban részletesen foglalkozunk a Co, Au és a Rh beépülésével és a titanátokkal való kölcsönhatásukkal.

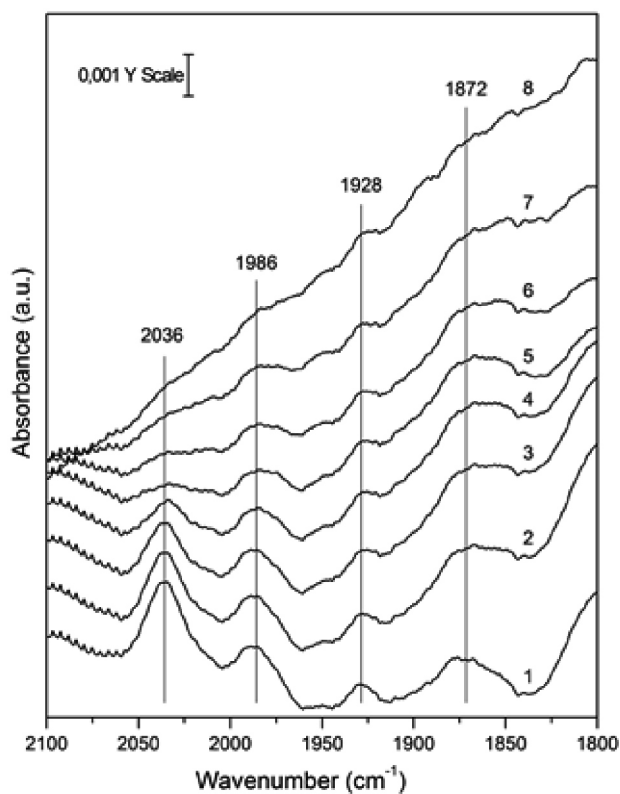
3.1. Ioncsere és klaszterképződés a Co mennyiségének függvényében titanát nanoszálakon

A kobalt adalékolás folyamatát az esetek nagy többségében az nehezíti, hogy a prekursor molekulák termikus bomlása során függetlenül attól, hogy klorid, nitrát vagy más kobalt sóból indulunk ki, a termikus bomlás során oxid képződik. A kialakult kobalt-oxidot nagyon nehéz redukálni még magas hőmérsékleten is, ráadásul a titanátok esetében a magas hőmérsékletű redukció a titanát szerkezet károsodását eredményezi. Ezt kiküszöbölendő kobalt-karbonil ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$) prekursor molekulát alkalmaztunk¹². A kobalt adalékolás az egyik legjobb példa arra, hogy a mennyiségtől függően különböző minőségű kobalt formátumokat tudunk a titanát felületen létrehozni.

Az adszorbeált $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ diffúz reflexiós infravörös spektruma (DRIFTS) az 1. ábrán látható. A $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ C_{2v} csoport szimmetriának megfelelően híd-szerkezetű CO csoportok jelentek meg 1986 és 2036 cm⁻¹-nél, két gyengébb intenzitású csúcs 1928 és 1872 cm⁻¹-nél volt látható. Ezek az

* Kónya Zoltán. Tel.: +36 62 544-620; fax: +36 62 544-619; e-mail: konya@chem.u-szeged.hu

IR csúcsok teljesen eltűntek 623 K-en, jelezvén, hogy a karbonil teljesen elbomlott, miközben a gázfázisban kizárólag CO_2 -t mutattunk ki.

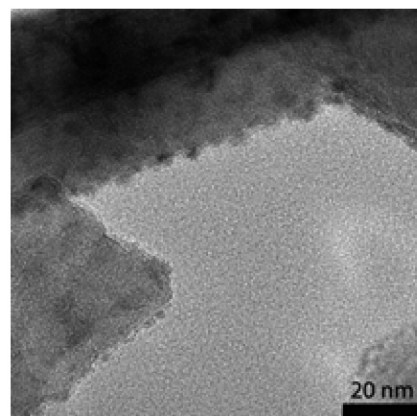


1. ábra. Az adszorbeált $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ DRIFT spektrumi protonált titanát nanoszálakon 327 K-en és az azt követő felfűtés után: 1 – 323 K, 2 – 373 K, 3 – 423 K, 4 – 473 K, 5 – 523 K, 6 – 573 K, 7 – 623 K, 8 – 673 K. A spektrumok az adott hőmérsékleten lettek felvéve 1 cm^{-1} felbontást alkalmazva.

A bomlás során a CO ligandum reagált a titanát felületi oxigénjével¹³. A DRIFT és a hőmérséklet programozott deszorpciós (TPR) spektrumok megegyeztek a különböző mennyiségű kobalt-karbonil prekursor molekula alkalmazásakor: 2 és 4 wt% kobalt-karbonil is ugyanazt az eredményt mutatta. A felületi és szerkezeti változások azonban minőségileg eltértek.

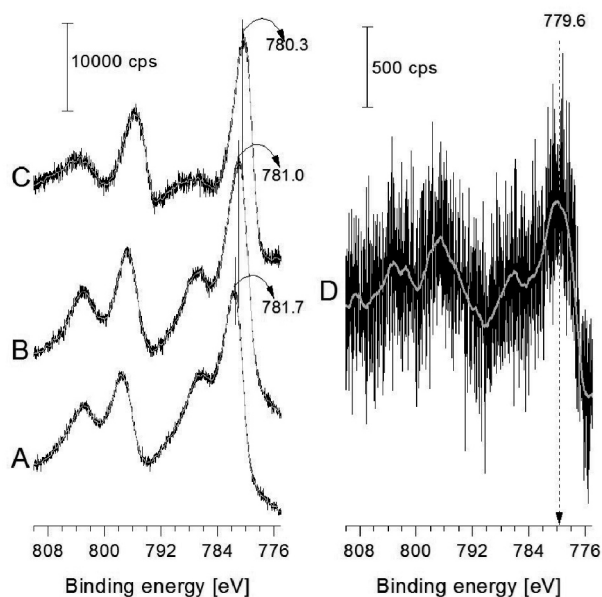
2 wt% karbonil adalékolás után látható klaszterképződés, részecskéket nem tudtunk kimutatni a transzmissziós elektronmikroszkópiás (TEM) felvételeken. Alacsony dópolás után a minta színe a sárgásról intenzív sárgára változott. Az UV-Vis spektrumokból meghatároztuk a tiltott sáv („bandgap”) értékeket (E_g), melyeket a Beranek-Kish¹⁴ által ajánlott eljárás alapján számítottuk az $A = A(h - E_g)^n/h$ egyenlet alapján, ahol az A az adszorpciós együttható, $n=2$ feltételezve az indirekt „bandgap”-et. Az E_g értéke a Co mentes mintán mért 3,14 eV-ről 2,48 eV-re csökkent 2 wt% karbonil adalékolásig. A Co tartalmat növelve további E_g csökkenést nem tapasztaltunk. A Co $2p_{3/2}$ fotoemissziós csúcsa 787,8 eV-nál jelent meg ennél az alacsony dópálási értéknél a karbonil bomlása után, mely jellemző a Co^{2+} ionra. Mindezek a megfigyelések arra mutatnak, hogy kis mennyiségű Co adalékolás során kizárólag ioncsere történik.

Növelve a kobalttartalmat, a TEM képeken Co részecskéket mutattunk ki. 4 wt% Co tartalom esetén 2-6 nm közötti részecskéket találtunk (2. ábra).



2. ábra. Co-al adalékolt titanát nanoszál TEM képe.

Részletes XPS vizsgálatokkal követtük a Co kémiai környezetét a Co-karbonil bomlása előtt, illetve a teljes bomlást követően, valamint további hőkezelés után (3. ábra).



3. ábra. A Co $2p_{3/2}$ csúcsai a karbonil adszorpció után 327 K-en (A), 600 K-en történt karbonil bontás után (B), 600 K-en 60 perces oxigénes kezelés után (C), 600 K-en 60 perces kezelés után (D).

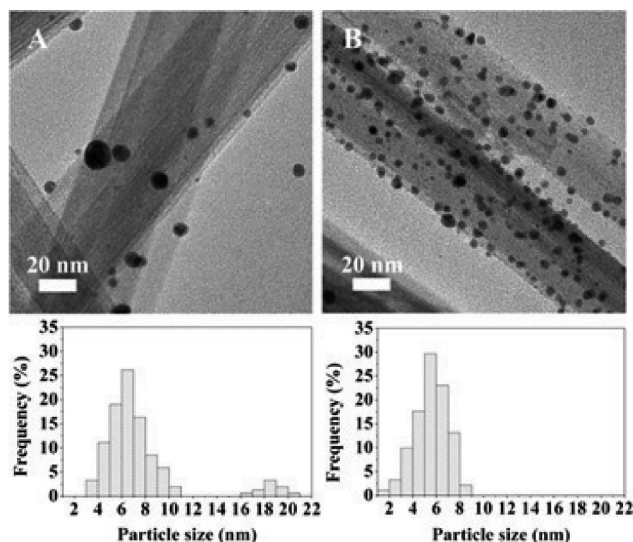
A karbonil adszorpciója után a Co $2p_{3/2}$ XPS csúcsát 787,7 eV-nál találtuk, a Co $2p_{1/2}$ 797,5 eV-nál helyezkedik el, a molekulának megfelelő szatelliták szintén megtalálhatók a spektrumokon¹⁵. Lényeges megállapítás, hogy a bomlás után Co veszteség nem látható a Co csúcs intenzitásában, de a fotoemissziós csúcs eltolódik 781,0 eV-ra. Ez az érték magasabban van, mint a fém kobalté¹⁶. Ez a megállapítás arra enged következtetni, hogy a képződött Co egy, a titanát szerkezetéből adódóan speciális oxigénkörnyezetben helyezkedik el. 600 K-en oxigénes kezelés után CoO szerkezet alakul ki¹⁷.

A kobalt adalékolásra és beépülésre vonatkozó legfőbb megállapításunk az, hogy alacsony kobalttartalomnál kizárólag ioncsere folyamat játszódik le, míg növelve a kobalt mennyiségét kobalt részecskék alakulnak ki, melyek oxidációs állapota a fémes kobalténál nagyobb.

3.2. Arany kölcsönhatása titanát nanoszállal és nanocsővel

Az arany a leginkább vizsgált fém a különböző szerkezetű TiO_2 -on és titanátokon. Ennek az az oka, hogy az Au/TiO_2 nanoszerkezetek a legelterjedtebb fotokatalizátorok közé tartoznak¹⁸⁻²⁰. A másik fő ok pedig az, hogy Au/TiO_2 már nagyon alacsony hőmérsékleten katalizál ipari és környezetkémiai szempontból fontos folyamatokat, beleértve a CO alacsony hőmérsékletű oxidációját²¹. Továbbá az is kiderült, hogy a CO és hidrogén oxidáció számára a titanát nanocsőre felvitt Au jobb katalizátor, mint a Degussa típusú TiO_2 -on kialakított arany²².

Atomosan diszperz aranyat pórusos TiO_2 -on és titanát nanoszerkezeteken együttelecsapással vagy depozíciós-precipitációs módszerekkel lehet előállítani²¹⁻²⁵. Bár szigorúan véve teljesen monodiszperz részecskéket nem lehet előállítani, az utóbbi évek erőfeszítései nyomán 2-10 nm közötti átlagos átmérővel már sikerült kontrollált rendszereket létrehozni²¹⁻²⁷. A 4. ábrán két különböző módon titanát nanoszálra felvitt aranyrészecskék TEM képei láthatók. A 4A ábrán az arany só (HAuCl_4) bomlása után 473 K-en hidrogénnel történő redukciót alkalmaztunk, hogy fémes aranyat kapjunk, míg a 4B ábrán a redukciót 273 K-en NaBH_4 -al végeztük. Látható, hogy az utóbbi esetben kisebb méretű és homogénebb eloszlást értünk el.



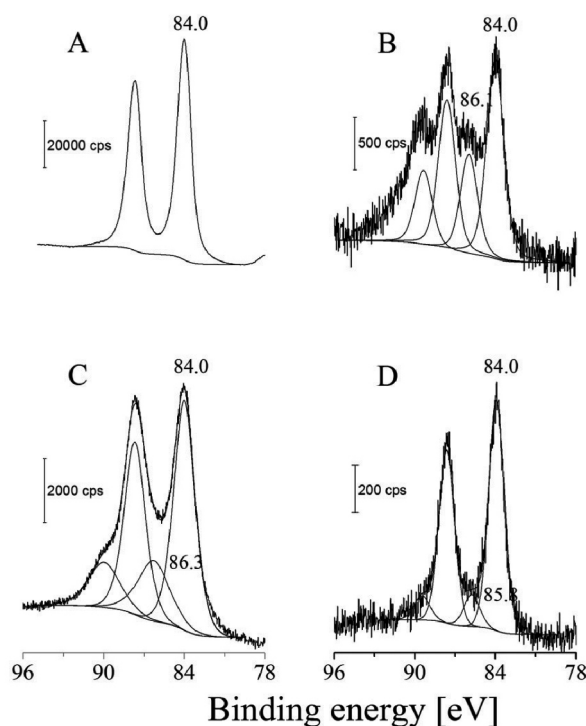
4. ábra Titanát nanoszálra kialakított arany nanorészecskék TEM képei hidrogénes redukcióval (A), borohidrides redukcióval (B)

A titanátokra felvitt arany kémiai környezetét XPS-el jellemeztük. Az arany 4f spektrumait a különböző szerkezeteken és különböző redukciós eljárások után az 5. ábrán mutatjuk be. Összehasonlításként az ábra mutatja az üveg felületen létrehozott tiszta arany filmről (50 nm) felvett

spektrumot is. A 4f tartományban szimmetrikus $4f_{5/2}$ és $4f_{7/2}$ emissziókat detektáltunk (5A ábra). A titanátokon azonban ettől eltérő spektrumot észleltünk (5B-D ábrák). Fémes állapotra jellemző $4f_{7/2}$ jel 84,0 eV-nál jelent meg, emellett csúcs jelentkezett 85,8-86,3 eV között is.

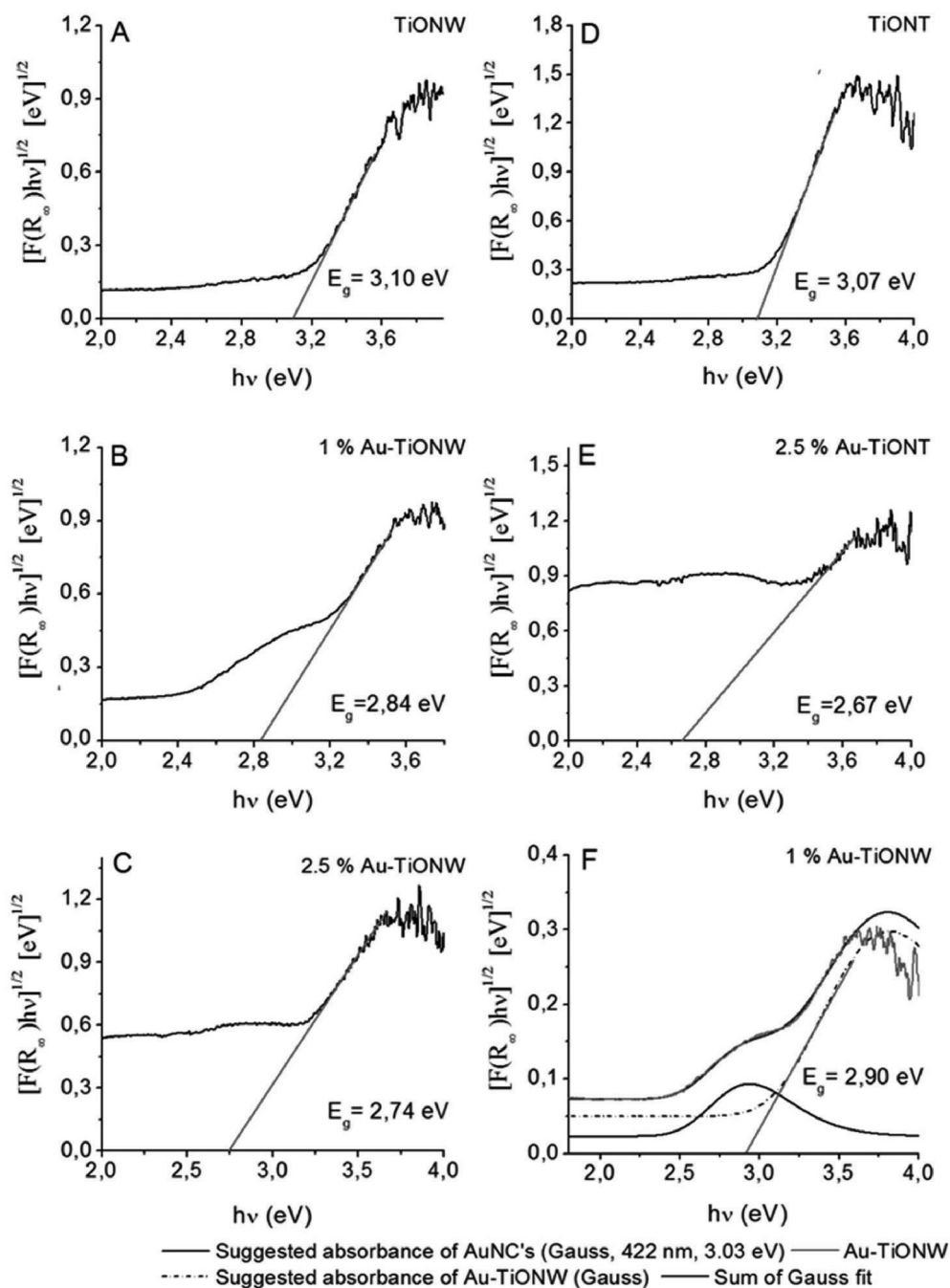
Jelenleg két hipotézissel magyarázhatjuk ezt a szokatlanul magas energiájú fotoemissziót. A különböző részecskeméreteknek a törzselektronok eltolódására gyakorolt hatását kétségkívül figyelembe kell venni²⁸⁻³⁰. Ugyanakkor annak ellenére, hogy a részecskeméret jelentős szerepet játszik, önmagában a 2 eV-os eltolódást nem lehet teljesen a kis részecskeméret jelenlétének tulajdonítani. A második elképzelés szerint az arany ioncsere folyamatban vesz részt. Ez nem lehetséges TiO_2 -on, de nagy valószínűséggel megtörténhet titanátokon a jól ismert ioncsere képességüknek köszönhetően³¹.

Au 4f



5. ábra. Au 4f spektrumai; (A) Au film üvegen, (B) 1 wt% Au titanát nanoszálra hidrogénes redukció után, (C) 2,5 wt% Au titanát nanoszálra hidrogénes redukció után, (D) 2,5 wt% Au titanát nanoszálra borohidrides redukció után.

Az ioncsere megtörténte XPS-független bizonyítékunk is van, nevezetesen a tiltott sáv szélessége lecsökken arany adalékolás hatására. Cheng és munkatársai elméletileg bizonyították, hogy az ioncsere együtt jár a tiltott sáv szélesség csökkenésével hasonló rendszerben (Ni-magnetit)³². A fentiekben leírt módon meghatároztuk a tiltott sáv szélességeket a különböző összetételű rendszereken és azt tapasztaltuk, hogy az értékek csökkentek $\sim 0,4$ eV-al. Kisebbs csökkenést mértünk, ha az aranyat NaBH_4 -es módszerrel redukáltuk. A különböző Tauc függvényeket a 6. ábrán mutatjuk be.

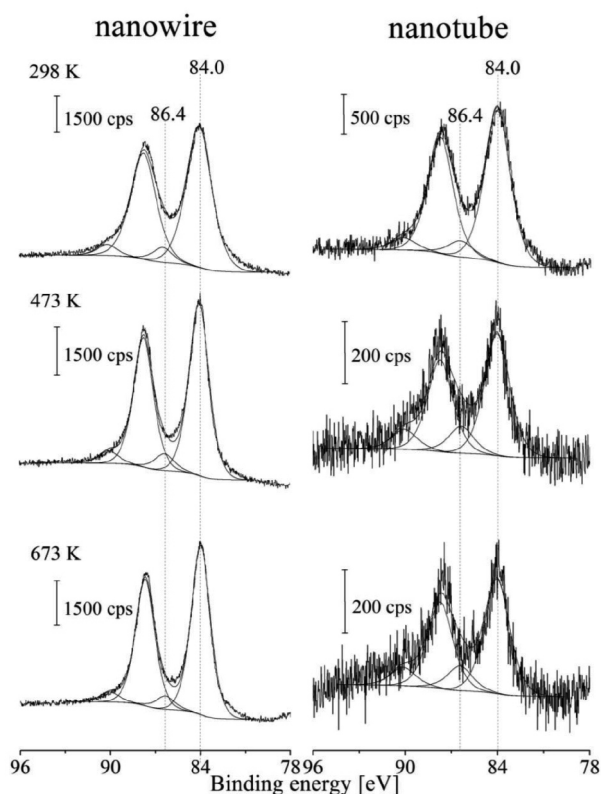


6. ábra. Tauc görbék különböző arany depozitok után; (A) és (D) aranymentes titanát nanoszál és nanocső, (B) 1 wt% Au nanoszál, (C) 2,5 wt% Au nanoszál, (E) 2,5 wt% Au nanocső, (F) 1 wt% Au nanoszál, fölbontott spektrum.

Az arany helyi felületi plazmonikus karaktere lényegében átfedheti az O2p → Ti3d átmenetet, ezért a részletes adat meghatározása érdekében csúcselembontást alkalmaztunk az 1 wt% esetében nanoszál (6F ábra). A felületi plazmonikus sávval a 3 nm-nél nagyobb átmérőjű részecskék esetén számolhatunk. E méret alatt az arany fémes jellege megszűnik, és a kollektív elektronokra jellemző, 2,4-2,5 eV-nál mutató plazmonikus sajátossággal nem kell számolni. A 6F ábrán 2,5 és 3,2 eV között kimutatott széles sáv tehát nagy valószínűséggel molekulaklaszterek jelenlétére utal. A közelmúltban Au₂₅ klaszterekre mutattak

ki molekulászerű átmeneteket az optikai abszorpciós spektrumokon 1,8 eV, 2,75 eV és 3,1 eV-nél³³. Itt jegyezzük meg, hogy a sáv szélesség csökkenése, a plazmonikus sajátosságok jelenléte, valamint a molekulászerű klaszterek jelenléte egyenként is, de együttesen még inkább hozzájárulnak a titanáton hordozott arany jelentős fotokatalitikus viselkedéséhez. Összehasonlításként megemlíthetjük, hogy az ezüst is képes ioncsere folyamatban részt venni, valamint hogy nagyobb dotáláshoz klaszterképződést is megfigyeltek titanát nanocsőön DRIFTS és TEM módszerekkel³⁴.

A fentiek alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az XPS-ben megjelenő nagyobb energiájú csúcs (85,8-86,4 eV) elsősorban a kationpozícióban levő Au-nak (Au^+) köszönhető, és – valamelyest kisebb mértékben – azoknak a klasztereknek (pl. Au atomok egy Au_{25} klaszterben) amelyeket a titanát térszerkezet stabilizál. Ez a két hatás függ a fémtartalomtól és a fém előállítás módjától is. Figyelemre méltó az XPS intenzitások hőmérsékletfüggése, amelyet a 7. ábrán mutatunk be. Amikor az aranytartalmú (2,5 wt%) titanát nanoszálát 473 K-ről 673 K-re fűtöttük vákuumban, a csúcspozíció maradt 86,4 eV-nál, azonban az intenzitás enyhén csökkent (7A ábra).

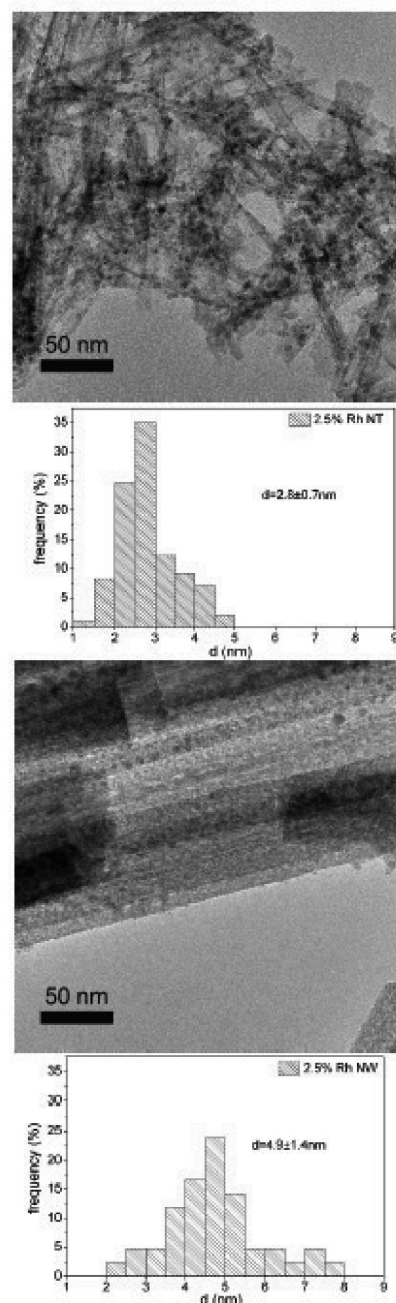


7. ábra. Au 4f XP spektrumai titanát nanoszálakon (A) és nanocsövön (B) 2,5 wt% Au tartalomnál a különböző vákuumban történő hőkezelések után.

Ez azt jelenti, hogy a hőkezelés nem okozott jelentős aranyaszegregációt az ioncsere pozícióból. Érdekes azonban, hogy ugyanez az arany mennyiség kisebb Au 4f XPS intenzitást eredményezett a nanocső esetében (7B). Nagyon valószínű tehát, hogy az arany klaszterek jelentős hányada a cső belsejében helyezkedett el a cső külső palástja helyett. Az XPS analízis alapján megtehető közelítő becslés szerint az arany mennyiségének 75 %-a van a cső belsejében. További intenzitáscsökkenést (~50%) mértünk, ha a mintát 473 K fölé fűtöttük. Ez a változás azt jelenti, hogy további aranypenetráció történt a cső belsejébe.

3.3 Rh nanorészecskék jellemzése titanát nanoszálakon és nanocsövön

A hordozós Rh katalizátorok használata elterjedt számos technológiában, beleértve a CO_2 hidrogénezését is. Kimutatták, hogy a hordozó jelentősen befolyásolja a Rh specifikus aktivitását, továbbá a Rh előidézheti a hordozó morfológiai változását is³⁵⁻³⁹. Laboratóriumunkban részletesen vizsgáltuk a Rh felületkémiai sajátosságait titanát nanoszerkezeteken TEM-el, XRD-vel, Raman spektroszkópiával, DRIFTS-el és XPS-el³⁹.



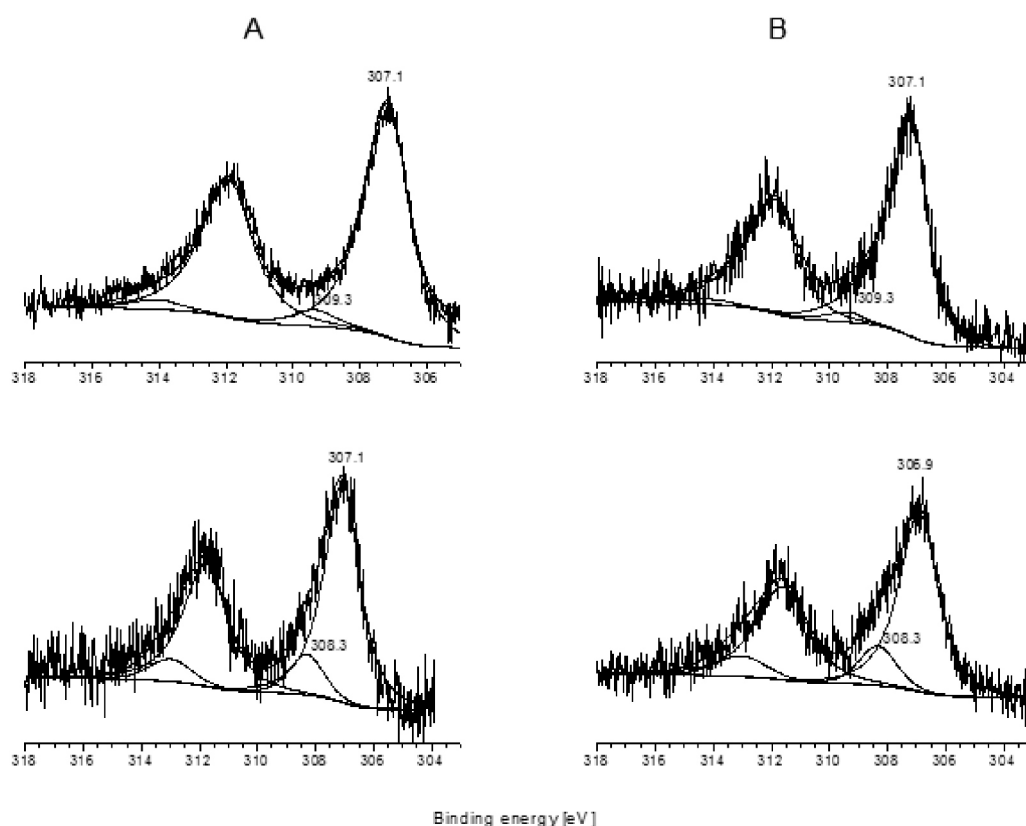
8. ábra. A 2.5 wt% tartalmú nanoszálakon (A) és nanocsövön (B) kialakult Rh TEM képe és a megfelelő részecskátmérő-eloszlások 673 K hőkezelés után.

A Rh depozitot a titanátok $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ só (Johnson Matthey) oldatával történő impregnálásával állítottuk elő. Az impregnált mintákat levegőn szárítottuk 383 K-en 3 óráig. A végső kezelés hidrogén atmoszférában történt 473-573 K-en^{24,39-42}. A 8. ábrán a nanoszál- és nanocső-ön kialakított Rh nanorészecskék TEM képei láthatók. Feltűntettük a kialakult részecskeátmérő- eloszlásokat is.

Az átlagos részecskeméret a nanoszál-ön $4,9 \pm 1,4$ nm, a nanocső-ön pedig $2,8 \pm 0,7$ nm a 673 K-es hőkezelés után. Az átlagos részecskeméretben és az eloszlások kiszélesedésben mutató eltérések a különböző fázisátalakulási folyamatokkal magyarázhatók³⁹. Továbbá a felületi diffúzió és Rh nanorészecskék koaleszcenciás kinetikája a nanocső-ön és a szálfórmán különböző lehet.

Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy annak ellenére, hogy a redukciót a fémes Rh létrehozására 473-573 K-en végeztük viszonylag kisméretű Rh részecskéket sikerült létrehozni, azaz a titanát nanoszerkezet képes a kis méret stabilizációjára. Rendezett TiO_2 felületeken a Rh nanorészecskék agglomerizációja már 500 K alatt is jelentős az STM, XPS^{43,44} és LEIS⁴⁵ mérések szerint. A nanoszál- és nanocső-ön kapott viszonylag kis méret azt jelzi, hogy ezeken a titanát struktúrákon a ródium diffúziója korlátozott. A TEM mérésekkel összhangban vannak XPS eredményeink is.

A Rh 3d photoemissziós csúcsait 1 és 2 wt% Rh-t tartalmazó nanoszál- és nanocső-ön a 9. ábrán mutatjuk be.



9. ábra. Rh 3d XP spektruma nanoszál-ön (A) és nanocső-ön 1 wt% (felső spektrumok) és 2 wt% (alsó spektrumok) Rh tartalomnál.

1 wt% fémtartalomnál a Rh 3d jele 309,3 eV-nál jelentkezett, 2 wt%-nál pedig 308,3 eV-nál, a fémes karakterű tömbi fázishoz rendelt csúcsok viszont 307,1 és 306,9 eV-nál detektálhatók. A fémes karakterhez képest tehát 1 wt% Rh felvitele esetén közel 2,2 eV-os eltolódást találtunk, 2 wt% Rh esetén pedig ez a relatív eltolódás 1,2 eV. A nanorészecskék méreteloszlásából következően bizonyos mértékű csúcskiszélesedés nem zárható ki (8. ábra). A nagyobb kötésienergiájú fotoemissziós csúcsok a kisméretű klasztereknek tulajdoníthatók, ugyanis a kötésienergiákat a relaxációs energia is befolyásolja, ami a részecskemérettől függ²⁸. Amint az arany nanorészecskék esetén is láttuk, kisebb méret nagyobb kötésienergiákat eredményezhet. A nagyobb kötésienergiák megjelenését a fémről a hordozóra

történő töltéstranszfer is előidézhetheti. A Rh és a TiO_2 közötti, főként hibahelyekhez köthető erős elektromos kölcsönhatás jól ismert⁴⁶⁻⁴⁸. A titanát nanoszerkezetek sok hibahelyet tartalmaznak, így a kölcsönhatás még erősebb is lehet.

Másrészről nem zárhatjuk ki, hogy ioncsere folyamat játszódik le a protonált titanát és a Rh között, mint ahogy ez bebizonyosodott már többek között az ezüsttel és az arannyal adalékolt titanátokon^{25,34}. Adszorbeált CO molekulát, mint próbamolekulát alkalmazva sikerült parciális töltésű Rh részecskéket kimutatni. Mind a Rh-t tartalmazó nanoszál-ön, mind a nanocső-ön a domináns FTIR sáv a dikarbonil forma, jelei 2028 és 2097 cm^{-1} -nél jelentek meg^{24,41}. A sávintenzitások különbözőek a nanoszál-ön és a nanocső-ön.

Ezek a különbségek a klaszterméretben mutatkozó eltérésekre és a különböző mértékű fém-hordozó kölcsönhatásra vezethetők vissza. Mindezek a hatások szerepet játszanak a fémindukált fázistranszformációban, ami magyarázhatja, hogy a Rh-al dekorált nanoszál miért alakul át -TiO_2 -vé, míg a nanocső esetében az anatózia történő átalakulás meggyégbe.

Hivatkozások

- Iijima, S. *Nature* **1991**, 354, 56.
<https://doi.org/10.1038/354056a0>
- Hong, B. H.; Bae, S. C.; Lee, C.-W.; Jeong, S.; Kim, K. S. *Science* **2001**, 294, 348.
<https://doi.org/10.1126/science.1062126>
- Szabo, M.; Pusztai, P.; Leino, A. R.; Kordas, K.; Konya, Z.; Kukovecz, A. *Journal of Molecular Structure* **2013**, 1044, 99.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.11.041>
- Pusztai, P.; Simon, T.; Kukovecz, A.; Konya, Z. *Journal of Molecular Structure* **2013**, 1044, 94.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.11.042>
- Bavykin, D. V.; Walsh, F. C. *Titanate and Titania Nanotubes: Synthesis, Properties and Applications*; RSC Publishing: Cambridge, 2010.
<https://doi.org/10.1039/9781849730778>
- Kukovecz, A.; Kordás, K.; Kiss, J.; Kónya, Z. *Surf. Sci. Rep.* **2016**, 71, 473.
<https://doi.org/10.1016/j.surfrep.2016.06.001>
- Horvath, E.; Kukovecz, A.; Konya, Z.; Kiricsi, I. *Chemistry of Materials* **2007**, 19, 927.
<https://doi.org/10.1021/cm062413q>
- Kukovecz, A.; Hodos, N.; Horvath, E.; Radnoczi, G.; Konya, Z.; Kiricsi, I. *J Phys Chem B* **2005**, 109, 17781.
<https://doi.org/10.1021/jp054320m>
- Bavykin, D. V.; Lapkin, A. A.; Plucinski, P. K.; Torrente-Murciano, L.; Friedrich, J. M.; Walsh, F. C. *Top Catal* **2006**, 39, 151.
<https://doi.org/10.1007/s11244-006-0051-4>
- Liu, W.; Wang, T.; Borthwick, A. G. L.; Wang, Y.; Yin, X.; Li, X.; Ni, J. *Science of The Total Environment* **2013**, 456–457, 171.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.03.082>
- dos Santos, N. M.; Rocha, J. M.; Matos, J. M. E.; Ferreira, O. P.; Filho, J. M.; Viana, B. C.; Oliveira, A. C. *Applied Catalysis A: General* **2013**, 454, 74.
<https://doi.org/10.1016/j.apcata.2012.12.035>
- Suvanto, S.; A. Pakkanen, T.; Backman, L. *Applied Catalysis A: General* **1999**, 177, 25.
[https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(98\)00253-1](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(98)00253-1)
- Madarasz, D.; Potari, G.; Sapi, A.; Laszlo, B.; Csudai, C.; Oszko, A.; Kukovecz, A.; Erdohelyi, A.; Konya, Z.; Kiss, J. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2013**, 15, 15917.
<https://doi.org/10.1039/c3cp51502h>
- Beranek, R.; Kisch, H. *Photoch Photobio Sci* **2008**, 7, 40.
<https://doi.org/10.1039/B711658F>
- Ho, S. W.; Houalla, M.; Hercules, D. M. *J Phys Chem-US* **1990**, 94, 6396.
<https://doi.org/10.1021/j100379a045>
- Zsoldos, Z.; Gucci, L. *J Phys Chem-US* **1992**, 96, 9393.
<https://doi.org/10.1021/j100202a061>
- Biesinger, M. C.; Payne, B. P.; Grosvenor, A. P.; Lau, L. W. M.; Gerson, A. R.; Smart, R. S. C. *Applied Surface Science* **2011**, 257, 2717.
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2010.10.051>
- Subramanian, V.; Wolf, E. E.; Kamat, P. V. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 4943.
<https://doi.org/10.1021/ja0315199>
- Tian, Y.; Tatsuma, T. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 7632.
<https://doi.org/10.1021/ja042192u>
- Ola, O.; Maroto-Valer, M. M. *J Photoch Photobio C* **2015**, 24, 16. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2015.06.001>
- Haruta, M. *Catalysis Today* **1997**, 36, 153.
[https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(96\)00208-8](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(96)00208-8)
- Akita, T.; Okumura, M.; Tanaka, K.; Ohkuma, K.; Kohyama, M.; Koyanagi, T.; Date, M.; Tsubota, S.; Haruta, M. *Surf Interface Anal* **2005**, 37, 265.
<https://doi.org/10.1002/sia.1979>
- Malwadkar, S. S.; Gholap, R. S.; Awate, S. V.; Korake, P. V.; Chaskar, M. G.; Gupta, N. M. *J Photoch Photobio A* **2009**, 203, 24.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2008.12.013>
- Kukovecz, A.; Potari, G.; Oszko, A.; Konya, Z.; Erdohelyi, A.; Kiss, J. *Surface Science* **2011**, 605, 1048.
<https://doi.org/10.1016/j.susc.2011.03.003>
- Pusztai, P.; Puskas, R.; Varga, E.; Erdohelyi, A.; Kukovecz, A.; Konya, Z.; Kiss, J. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2014**, 16, 26786.
<https://doi.org/10.1039/C4CP04084H>
- Boccuzzi, F.; Chiorino, A.; Manzoli, M.; Lu, P.; Akita, T.; Ichikawa, S.; Haruta, M. *Journal of Catalysis* **2001**, 202, 256.
<https://doi.org/10.1006/jcat.2001.3290>
- Chen, G. L.; Xue, F.; Chen, Z. L.; Si, X. L.; Zheng, X.; Huang, J.; Massey, S. *Nano* **2014**, 9.
<https://doi.org/10.1142/S1793292014500398>
- Henry, C. R. *Surface Science Reports* **1998**, 31, 231.
[https://doi.org/10.1016/S0167-5729\(98\)00002-8](https://doi.org/10.1016/S0167-5729(98)00002-8)
- Peters, S.; Peredkov, S.; Neeb, M.; Eberhardt, W.; Al-Hada, M. *Surface Science* **2013**, 608, 129.
<https://doi.org/10.1016/j.susc.2012.09.024>
- Kiss, J.; Pusztai, P.; Óvári, L.; Baán, K.; Merza, G.; Erdohelyi, A.; Kukovecz, A.; Kónya, Z. *e-Journal of Surface Science and Nanotechnology* **2014**, 12, 252.
<https://doi.org/10.1380/ejssnt.2014.252>
- Madarasz, D.; Szenti, I.; Sapi, A.; Halasz, J.; Kukovecz, A.; Konya, Z. *Chemical Physics Letters* **2014**, 591, 161.
<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2013.11.021>
- Huang, J. R.; Hsu, H.; Cheng, C. *J Magn Magn Mater* **2014**, 358, 149. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.01.048>
- Zhu, M.; Aikens, C. M.; Hollander, F. J.; Schatz, G. C.; Jin, R. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130, 5883.
<https://doi.org/10.1021/ja801173r>
- Cesano, F.; Bertarione, S.; Uddin, M. J.; Agostini, G.; Scarano, D.; Zecchina, A. *J. Phys. Chem. C* **2010**, 114, 169.
<https://doi.org/10.1021/jp9087207>
- Toth, M.; Kiss, J.; Oszko, A.; Potari, G.; Laszlo, B.; Erdohelyi, A. *Top Catal* **2012**, 55, 747.
<https://doi.org/10.1007/s11244-012-9862-7>
- Solymosi, F.; Erdohelyi, A. *J Mol Catal* **1980**, 8, 471.
[https://doi.org/10.1016/0304-5102\(80\)80086-1](https://doi.org/10.1016/0304-5102(80)80086-1)
- Henderson, M. A.; Worley, S. D. *J Phys Chem-US* **1985**, 89, 392. <https://doi.org/10.1021/j100249a002>
- Trovarelli, A.; Mustazza, C.; Dolcetti, G.; Kaspar, J.; Graziani, M. *Applied Catalysis* **1990**, 65, 129.
[https://doi.org/10.1016/S0166-9834\(00\)81593-6](https://doi.org/10.1016/S0166-9834(00)81593-6)

39. Potari, G.; Madarasz, D.; Nagy, L.; Laszlo, B.; Sapi, A.; Oszko, A.; Kukovecz, A.; Erdohelyi, A.; Konya, Z.; Kiss, J. *Langmuir* **2013**, *29*, 3061. <https://doi.org/10.1021/la304470v>
40. Kiss, J.; Németh, R.; Koós, Á.; Raskó, J. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **2009**, *9*, 3828. <https://doi.org/10.1166/jnn.2009.NS75>
41. Oszko, A.; Potari, G.; Erdohelyi, A.; Kukovecz, A.; Konya, Z.; Kiricsi, I.; Kiss, J. *Vacuum* **2011**, *85*, 1114. <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2010.12.021>
42. Kiss, J.; Ovari, L.; Oszko, A.; Potari, G.; Toth, M.; Baan, K.; Erdohelyi, A. *Catalysis Today* **2012**, *181*, 163. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2011.06.002>
43. Poirier, G. E.; Hance, B. K.; White, J. M. *J Phys Chem-Us* **1993**, *97*, 5965. <https://doi.org/10.1021/j100124a031>
44. Berko, A.; Menesi, G.; Solymosi, F. *J Phys Chem-Us* **1996**, *100*, 17732. <https://doi.org/10.1021/jp9627638>
45. Ovari, L.; Kiss, J. *Applied Surface Science* **2006**, *252*, 8624. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2005.11.081>
46. Solymosi, F. *Catalysis Reviews* **1968**, *1*, 233. <https://doi.org/10.1080/01614946808064705>
47. Vannice, M. A.; Garten, R. L. *Journal of Catalysis* **1979**, *56*, 236. [https://doi.org/10.1016/0021-9517\(79\)90110-6](https://doi.org/10.1016/0021-9517(79)90110-6)
48. Solymosi, F.; Erdohelyi, A.; Bansagi, T. *Journal of Catalysis* **1981**, *68*, 371. [https://doi.org/10.1016/0021-9517\(81\)90106-8](https://doi.org/10.1016/0021-9517(81)90106-8)

Surface interaction of titanate nanostructures with metals: ion exchange or cluster formation?

The history of one-dimensional (1D) nanostructures started with the discovery of carbon nanotubes, however, recently several other 1D structures (including titanates) have been successfully produced. These materials all feature a high aspect ratio. In this paper, we use the term “nanotube” for high aspect ratio objects with a hollow inner channel and diameter below 50 nm, and “nanowire” for high aspect ratio objects without an inner void and diameter below 200 nm. The 1D nanostructures differ fundamentally from bulk materials. Layered titanates nanomaterials are produced today almost exclusively by the alkaline hydrothermal synthesis. Due to their relatively high surface area and specific physico-chemical properties, titanates are capable of incorporating metallic nanoclusters or metal ions in their framework. In the present work we discuss the interaction of Co, Au and Rh with titanates.

We present the comprehensive study on the structure of cobalt-loaded titanate nanowires obtained by the low-temperature thermal decomposition of $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. The decomposition of $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ was almost complete at 550–600 K. Depending of metal loading, Co was stabilized on titanate nanowires either in Co^{2+} form by ion exchange or by cluster formation. The chemical nature and morphology of cobalt particles were characterized by X-ray photoelectron spectroscopy and HRTEM. The band gap decreased from

3.14 eV to 2.41 eV with increasing Co content up to 2 wt% cobalt content. The significant change in the band gap due to Co loading suggests that cobalt is stabilized in the structure by ion exchange up to 2 wt% loading. Higher cobalt loadings (4 wt%) lead to the formation of dispersed Co nanoparticles complexed to oxygen vacancies. The average Co particle sizes were between 2 and 6 nm.

The size distribution and homogeneity of gold particles depend on the method used for reducing the dissolved gold salt into deposited nanoparticles. Smaller clusters (3–8 nm) were obtained with NaBH_4 reactant at 293 K than with molecular hydrogen reduction at 473 K. An unexpectedly high binding energy gold state was found by XPS in gold-loaded titanate nanostructures. A likely explanation for this phenomenon is that depending on the metal loading, Au is stabilized on titanate nanowires partially in positively charged gold form by ion exchange, partially as Au clusters and at low Au loading probably as very small Au_{25} clusters, too.

XPS data revealed the existence of high binding energy, highly dispersed Rh species on nanowires and nanotubes. The high binding energy state is most probably explained by the cluster size effect; however, the electron transfer from Rh adatoms to the titanate substrate and the formation of partially oxidized states due to ion exchange process cannot be excluded. The average diameter of Rh nanoparticles was 4.9 ± 1.4 nm and 2.8 ± 0.7 nm in case of nanowires and nanotubes, respectively.

Többdimenziós folyadékkromatográfiás elválasztás alkalmazása biomarker identifikálásban

REZELI Melinda^a, KÁRPÁTI Sarolta^b, TÍMÁR József^c és MARKO-VARGA György^{a,d,e*}

^a Clinical Protein Science & Imaging, Dept. of Biomedical Engineering, Lund University, BMC D13, 221 84, Lund, Sweden

^b Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Mária u. 41., 1085, Budapest, Magyarország

^c II.sz. Patológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Üllői út 93., 1091 Budapest, Magyarország

^d Center of Excellence in Biological and Medical Mass Spectrometry, Lund University, BMC D13, 221 00, Lund, Sweden

^e First Department of Surgery, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishishinjiku Shinjiku-ku, 160-0023, Tokyo, Japan

1. Bevezetés

A klinikai minták értékes forrást jelentenek olyan vizsgálatok számára, amelyek különböző betegségek kialakulásában szerepet játszó és azokat irányító tényezők, folyamatok feltárására irányulnak. 1. A klinikai mintákban megtalálható biológiai és kémiai markerek értékes információt szolgáltatnak a vizsgált alany egészségi állapotáról. Ezen adatokat a hagyományos vizsgálati eredményekkel kombinálva, nagymértékben elősegíthető az optimális kezelési eljárás kiválasztása az orvosok számára. 2. A mintafeldolgozás, tárolás és kezelés megannyi lépését kell megérteniük, és szigorúan követniük a kutatási és fejlesztési tevékenységet végzőknek. Ezen munkafolyamatok és az adatok kezelésének standardizálása a humán minták minőségmegőrzésén túl elősegíti a mintát szolgáltató alany védelmét szolgáló morális és jogi keretek jobb megértését a mintagyűjtés helyétől függetlenül. A tudományos közösség nagy erőfeszítéseket tesz a különböző biobankokban folyó tevékenységek (biológiai minták és adatok tárolása, ill. kezelése, szeparációs módszerek) egységesítésének és standardizálásának érdekében, beleértve a betegtájékoztatót, beleegyezési nyilatkozatot és a tanulmányok intézményi engedélyeztetését³⁻⁴.

A nagyszámú alany bevonásával végzett tanulmányok jelentősen gyarapítják a különböző betegségekkel kapcsolatos ismereteinket. Az ilyen vizsgálatokból nyert adatok értékes tudásbázist képeznek a jövő betegségmodelljeinek megalkotásához, illetve a szervezetben zajló kóros folyamatok alaposabb megértéséhez⁵.

2. Mintakollekciók – Biobankok

A fehérje biomarkerek identifikálásában az utóbbi időben egyre nagyobb hangsúlyt kaptak a proteomikai módszerek. A folyamatos technológiai fejlődés ellenére az újonnan felfedezett biomarker jelöltek diagnosztikus értéke viszonylag csekély. Gyakran a nem megfelelően kontrollált mintavételi és tárolási körülmények tehetők felelőssé azért, hogy a korábban ígéretesnek tűnő markerek nem minden esetben váltják be a hozzájuk fűzött reményeket. A következő generációs diagnosztikai eljárások és kezelési módszerek kifejlesztésének elengedhetetlen feltétele a legmagasabb minőségi követelményeknek megfelelő mintakollekciók megléte⁶⁻⁷.

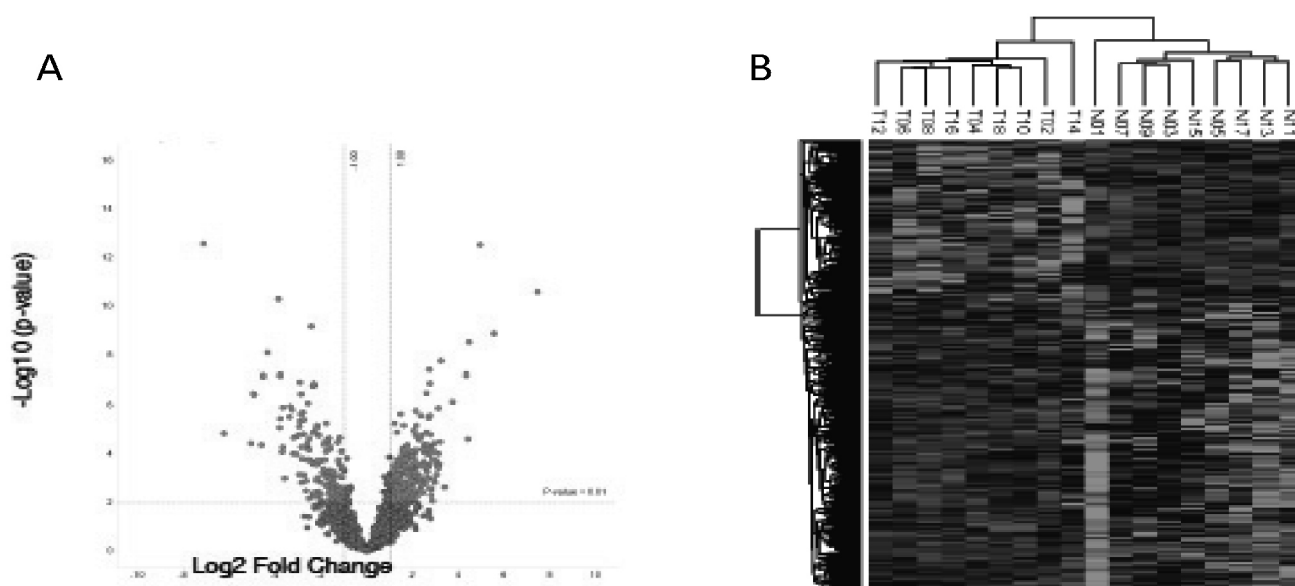
Részletes klinikai adatok és mintakollekciók egységes rendszerének létrehozása olyan stratégiai befektetés, amelyből nem csupán a jövő egészségügyi ellátórendszere profitálhat, de a jelenleg folyamatban levő nagy léptékű genetikai és proteomikai kutatások során is segítséget nyújt⁸. A modern biobankok nem csupán kiváló minőségű vér- és szövetmintát szolgáltatnak, de egységes rendszerben kezelt adatállományaik nagyban hozzájárulnak a kutatások sikeréhez. Ezen minták klinikai döntéshozatalban betöltött szerepét jelentősen befolyásolja azok minősége és integritása. Napjainkban folyamatos erőfeszítések zajlanak olyan eljárások kifejlesztésére, amelyek nemcsak a jelen de a jövő biobankjaival szemben támasztott követelményeknek is igyekeznek megfelelni, úgy a minta minőségét, mint integritását illetően⁹⁻¹⁰.

3. Proteomika a klinikai minták vizsgálatában

A proteomika a szervezetben megtalálható fehérjék azonosítását, mennyiségi meghatározását, azok időbeli és térbeli eloszlásának vizsgálatát, valamint biológiai funkcióinak feltérképezését foglalja magában¹¹. A proteomikai kutatások meghatározó eszköze a tömegspektrometria (MS), javarészt folyadékkromatográfiás és/vagy gélelektroforézises elválasztással kombinálva. A tömegspektrometria az utóbbi években ugrásszerű fejlődésen ment keresztül, ezáltal hatékony eszközzé vált a fehérjék egyértelmű azonosítására és mennyiségi meghatározására komplex biológiai mintákban¹². A nagyszabású, modern készülékekkel végzett fehérjeszekvenálási elemzések alacsony mennyiségben jelenlevő fehérjék vizsgálatára is alkalmasak - akár még összetett mintákban is -, lehetővé téve ezzel olyan specifikus fehérjeformák (proteoforms) azonosítását is, amelyek meghatározott betegségekhez köthetők.

Az egyes fehérjék és azok bizonyos módosulatainak (pl. poszt-transzlációs módosulat, mutáns változat) mennyiségi meghatározása és azok időbeli változásainak elemzése egyes betegségek különböző fázisaiban, hozzájárul a betegségek hátterében zajló biológiai folyamatok jobb megértéséhez.

* Főszerző. Tel.: +46-46-222 3721; e-mail: gyorgy.marko-varga@bme.lth.se.

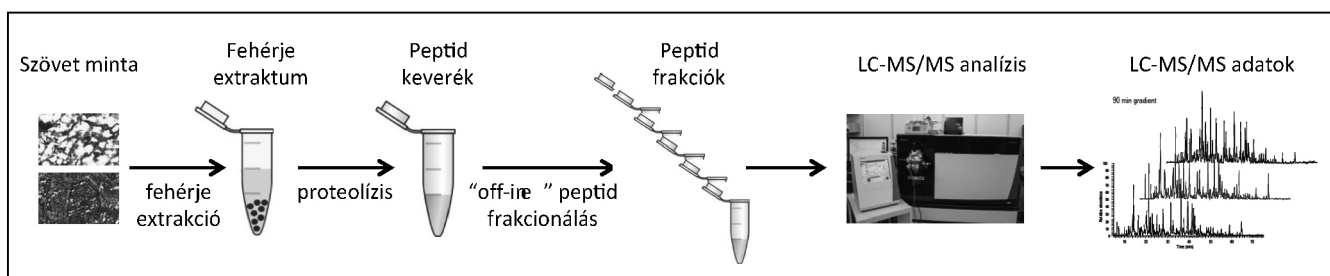


1. ábra. Eltérően expresszálódó fehérjék Volcano-plot (A) és Heatmap (B) analízise kontroll és tumorszövetben.

Manapság a biomarker kutatásban leggyakrabban használt fehérjeanalitikai módszer az úgynevezett „shotgun” vagy „bottom-up” eljárás. Ebben a megközelítésben a cél nyitott, azaz a vizsgálatnak nincs előre meghatározott célfehérjéje; az ilyesfajta globális fehérjeexpressziós analízisek elnevezésére gyakran használják a teljes proteom szekvenálás (whole proteome sequencing) ill. „deep mining” kifejezéseket is. A „shotgun” eljárás során a fehérjéket specifikus proteázok (fehérjebontó enzimek) segítségével peptidekre hasítjuk, majd az így kapott peptid elegyet nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) elválasztást követően tömegspektrométer (MS) segítségével analizáljuk. A peptidek azonosítása a tandem tömegspektrometria (MS/MS) alapján történik speciálisan erre a célra kifejlesztett szoftverek segítségével, melyek a kísérletesen előállított spektrumokat

elméletileg generált spektrum adatbázisokkal vetik össze. Az így azonosított peptid szekvenciák alapján meghatározható a minta fehérje-összetétele.

Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem irányul a globális fehérjeexpressziós analízissel foglalkozó tanulmányok felé, hiszen a közelmúlt kutatásai jelentős számú fehérje biomarker jelöltet azonosítottak elsősorban rákbetegségekben (1. ábra), de más pl. neurológiai, kardiológiai megbetegedésekben is¹³. Ezen biomarker jelöltek egy részének szerepe általánosabb és a tumorbiológiához köthető, míg más részük sokkal specifikusabb és csak bizonyos ráktípusokhoz, ill. azok adott geno- vagy fenotípusához kapcsolható.



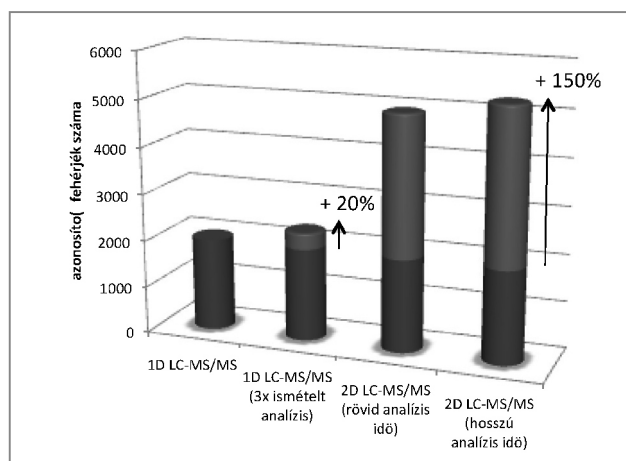
2. ábra. Két dimenziós LC-MS/MS vizsgálat folyamatábrája.

Még a legfejlettebb műszerekkel végzett hagyományos egydimenziós LC-MS/MS vizsgálatok során azonosított fehérjék száma is korlátozott az analizált minta nagyfokú komplexitása miatt 14-15. Az összetett biológiai minták klasszikus módszerekkel történő elemzése során felmerülő nehézségek vezettek az ún. többdimenziós fehérjeazonosítási technológia (MudPIT) kifejlesztéséhez, melyben úttörő szerepe volt JR Yates-nek és munkatársainak 16-18. A technika alapja a peptidek kétdimenziós kromatográfiás elválasztása töltés és

hidrofobicitás alapján, amit tandem MS analízis követ (2. ábra). A peptidszeparáció első dimenziója során mind kation-, mind anioncserés mechanizmusok alkalmazhatók, amely közvetlenül („on-line”) vagy „off-line” módon kapcsolódhat a következő, általában fordított fázisú kromatográfiás elválasztáshoz. Az ioncsere olyan kromatográfiás elválasztási technika, amely során töltéssel rendelkező molekulák elválasztása történik azok ioncserélő állófázishoz való affinitásuk alapján. Fordított fázisú kromatográfia esetén az alkalmazott állófázis hidrofób, az

állófázis és a mintamolekulák között hidrofób kölcsönhatás jön létre és az elválasztás az elválasztandó molekulák hidrofobicitás különbségén alapul.

Az eredmények tükrében megállapítható, hogy az ortogonális elválasztási technikák kombinálásával létrejött multidimenziós elválasztások teljesebb proteom analízist tesznek lehetővé az azonosított peptidek/fehérjék számának növelése által (3. ábra). Az automatizált multidimenziós folyadékkromatográfiás platformok térnyerése egyre nagyobb a proteomikai elemzések során.



3. ábra. A klasszikus egydimenziós és a kétdimenziós LC-MS/MS vizsgálati eredményeinek összehasonlítása.

4. Konklúzió

Jelen kézirat a biobankok szabványosításának kérdéskörét vázolja föl, valamint azon követelményeket taglalja, melyek a jövő klinikai kísérleteinek szükségleteit elégítik ki, különös figyelmet fordítva azon területekre, ahol a proteomika vagy a genomika kiemelkedő jelentőséggel bír. Átfogó képet nyújt arról az új irányvonalról, melyben a bevált gyakorlatok és a hagyományos eljárások mellett a biomarker kutatásból nyert ismereteket és adatokat integrálják az egészségügy széleskörű tapasztalatot és nagy adatmennyiséget igénylő területein. A tárgyalt fejlesztéseket a személyre szabott orvoslás (personalized medicine) eszköztárába tartozó, a betegségeket azok specifikus genotípusának legmegfelelőbb hatóanyagokkal történő kezelésén keresztül mutatja be, mely módszer már számos fontos betegség terápiájában kiemelkedően hatékonynak bizonyult^{2,19}. E terápiás paradigmát egyre több betegséggel összefüggésben alkalmazva egy újfajta megközelítés van kialakulóban, mely a diagnózisról és a terápiáról alkotott képünket is jelentősen megváltoztatja; a precíziós orvoslás (precision medicine)²⁰.

Köszönetnyilvánítás

Jelen munkát az alábbi kutatási alapítványok támogatták: Mrs. Berta Kamprad Foundation, Swedish Foundation for Strategic Research, Vinnova, Ingabritt & Arne Lundbergs forskningsstiftelse and the National Research Foundation of Korea, funded by the Korean government (NRF-2015K1A12028365).

Hivatkozások

- Eiseman, E.; Bloom, G.; Brower, J.; et al., editors. *Case studies of existing human tissue repositories: "best practices" for a biospecimen resource for the genomic and proteomic era*. RAND Corp: Santa Monica, **2003**.
- Marko-Varga, G.; Ogiwara, A.; Nishimura, T.; et al. *J. Proteome Res.* **2007**, 6(8), 2925-2935. <https://doi.org/10.1021/pr070046s>
- Riegman, P.H.; Morente, M. M.; Betsou, F.; de Blasio, P.; Geary, P.; Marble Arch International Working Group on Biobanking for Biomedical Research. *Mol Oncol.* **2008**, 3, 213-22 <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2008.07.004>
- Marko-Varga, G.; Vegvari, A.; Welinder, C.; Lindberg, H.; et al. *J. Proteome Res.* **2012**, 11, 5124-5134 <https://doi.org/10.1021/pr300185k>
- Hardy, J., Singleton, A. *N Engl J Med* **2009**, 360:1759-1768 <https://doi.org/10.1056/NEJMr0808700>
- Baker, M. *Nature*, **2012**, 486, 141-146 <https://doi.org/10.1038/486141a>
- Hewitt, R. E. *Curr Opin Oncol.* **2011**, 23(1), 112-119 <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834161b8>
- Welinder, C., Jonsson, G., Ingvar, C., Lundgren, L., et al. *Clin Transl Med.* **2013**, 2, 7 <https://doi.org/10.1186/2001-1326-2-7>
- Malm, J.; Fehniger, T. E.; Danmyr, P.; Vegvari, A., et al. *Journal of proteomics* **2013**, 95, 38-45 <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.06.035>
- Malm, J.; Végvári, A.; Rezel, M.; Upton, P.; Danmyr, P.; Nilsson, R.; Steinfelder, E.; Marko-Varga, G. *J Proteomics.* **2012**, 76, 116-24. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.05.003>
- Anderson, N. L.; Anderson, N. G. *Electrophoresis*, **1998**, 19 (11): 1853-61 <https://doi.org/10.1002/elps.1150191103>
- Aebersold, R.; Mann, M. *Nature*, **2003**, 422, 198-207 <https://doi.org/10.1038/nature01511>
- Khleif, S. N.; Doroshow, J. H.; Hait, W. N. *Clin Cancer Res.* **2010**, 16, 3299-3318. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0880>
- Anderson, N. L.; Anderson, N. G. *Mol. Cell. Proteomics*, **2002**, 1, 845-67 <https://doi.org/10.1074/mcp.R200007-MCP200>
- Wang, H.; Chang-Wong, T.; Tang, H.Y.; Speicher, D.W. *J. Proteome Res.* **2010**, 9, 1032-1040. <https://doi.org/10.1021/pr900927y>
- McDonald, W.H.; Ohi, R.; Miyamoto, D.T.; Mitchison, T.J.; Yates III, J.R. *Int. J. Mass Spectrom.* **2002**, 219, 245-251. [https://doi.org/10.1016/S1387-3806\(02\)00563-8](https://doi.org/10.1016/S1387-3806(02)00563-8)
- Washburn, M.P.; Wolters, D.; Yates III, J.R. *Nat. Biotechnol.* **2001**, 19, 242-247. <https://doi.org/10.1038/85686>
- Wolters, D.A.; Washburn, M.P.; Yates III, J.R. *Anal. Chem.* **2001**, 73, 5683-5690. <https://doi.org/10.1021/ac010617e>
- Margaret, A.; Hamburg, M.A.; Collins, F.S. *N Engl J Med.* **2010**, 363, 301-304 <https://doi.org/10.1056/NEJMp1006304>
- Marko-Varga, G.; Fehniger, T.E. *J Transl Med* **2012**, 10(Suppl 2), A48 <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-S2-A48>

Multidimensional liquid chromatography in biomarker discovery

Clinical samples represent a valuable resource for investigating the many factors that drive human biology in various disease settings. Biological and chemical markers that are contained in clinical samples bring important read-outs of health and disease. When these data are combined with such medical evaluation data, it can aid in decision making by physicians on optimal treatment procedures.

There are many steps in sample processing, storage, and management that need to be understood and are pursued by R&D operations. These work flows and integrations provide not only the preservation of the desired analytes in the sample, but also good understanding of the moral and legal framework required for subject protection irrespective of where the samples have been collected. There is a great deal of effort in today's community work to align and standardize both the methodology of protein separation, and storage performed in different biobanks and the necessary frameworks of subject protection including informed consent and institutional review of the studies being performed.

Our knowledge of diseases is being advanced in large population-based studies globally, and the use of data from

these epidemiological resources will highly impact our ability to both model and solve disease-related questions in the future.

Mass spectrometry has become a powerful tool for unambiguous identification and quantification of proteins in complex biological samples. Large-scale protein sequencing studies are undertaken to discover protein forms either; i.e. proteoforms that can be linked to disease, and treatment processes. Abundance of proteins has great biological significance and determination of protein expression levels, their post-translational modifications and their interactions in association with disease processes is therefore important. Even with advanced instrumentation, the number of proteins identified with a conventional one-dimensional LC-MS/MS setup is limited by the general complexity of sample proteome. The difficulties when analyzing complex biological samples with shotgun approach led to the development of multidimensional analysis of protein identification technology (MudPIT) pioneered by Yates and colleagues. As the results indicate, orthogonality of MudPIT technology allows for deeper proteome analysis with increased number of identified proteins. Multidimensional liquid chromatography separation systems within automated platforms, where ion-exchange separation mechanisms play a major role are often used in proteomic analyses.

Ioncsere-folyamatok az agyagásványok „nanolaboratóriumában”

M. NAGY¹ Noémi

Debreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék, Imre Lajos Izotóplaboratórium, Egyetem tér 1. 4032 Debrecen, Magyarország

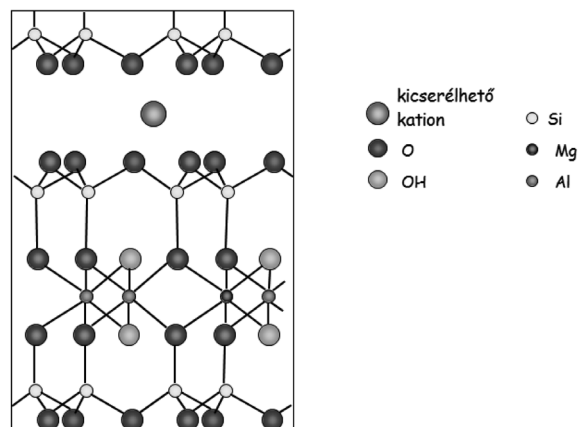
1. Bevezetés

Az ioncsere-folyamatokat a XIX. század közepén a talajokkal kapcsolatos kutatások során fedezték fel¹⁻⁴. A talajok ioncserélő képességének jelentős részét a rétegrácsos szerkezetű aluminoszilikátok, az agyagásványok adják.

Az agyagásványok a magmás kőzetek földpátjainak bomlása során alakulnak ki, mállási helyükön vagy víz által elszállítva, legtöbbször tengeri üledék formájában keletkeznek, de a finom szemcsék leülepedhetnek mocsarakban, tavakban és folyómedrekben is. Alapvető szerkezeti egységeik a SiO_4 -tetraéderek és az AlOOH -oktaéderek, melyek összekapcsolódásának sokfélesége biztosítja az agyagásványok változatos szerkezetét, igen nagy számát. Jelentős kationcsere-kapacitása azoknak az agyagásványoknak van, ahol az oktaéderben a háromértékű kationt kétértékű kation (pl. magnéziumion, vas(II)-ion), ill. a tetraéderben a négyértékű szilíciumot háromértékű kation (pl. alumíniumion) helyettesíti. Ezen izomorf helyettesítések az aluminoszilikát vázat negatív töltésűvé teszik, amelyeket kicserélhető kationok semlegesítenek. Jelentős kationcsere-kapacitásuk van a szmektit típusú rétegszilikátoknak, melyek fontos képviselője a montmorillonit (1. ábra). A montmorillonitot fő komponensként tartalmazó agyagkőzetek a bentonitok, melyeknek igen sok mezőgazdasági, ipari, környezetvédelmi alkalmazása van⁵. A dolgozat bemutatja, hogy a kationcsere hogyan hat a montmorillonit szerkezetére, tulajdonságaira, milyen felhasználási lehetőségeket nyújt, illetve milyen problémákat vet fel.

Az agyagkőzetek ioncsere-folyamatainak vizsgálata során a következőkre kell figyelemmel lenni:

- Természetes anyagról lévén szó, az összetétel, a rétegtöltés és a kationcsere-kapacitása leőhellyel változik
- A kationcsere a rétegek közötti nagy elektrosztatikus térerejű zárt térben történik
- A rétegek közötti térben a hidratált kationok koncentrációja nagy
- Vízfelvétel hatására a rétegek duzzadnak; ennek mértéke függ a rétegek közötti kation milyenségétől
- a montmorillonit képlékeny és önterülő
- nagy fajlagos felülete miatt a kationcsere mellett adszorpció is lehetséges
- a rétegek közötti térben, a „nanolaboratóriumban” levő kationok, illetve egyéb adszorbeált anyagok kémiai reakciókban vehetnek részt, illetve azokat katalizálhatják
- a montmorillonit savas karakterű.

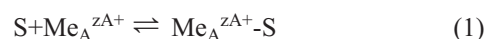


1. Ábra. A montmorillonit idealizált szerkezete

2. Az ioncsere kezelésének termodinamikai szemlélete

Az oldat/szilárd határfelületi ioncsere-folyamatok korrekt termodinamikai leírása azért nehéz, mert a folyamat heterogén rendszerben játszódik le és a jellemző mennyiségek függhetnek az ionok felületi móltörtjétől. Ezt a tényt a különböző modellek eltérő módon kezelik, pl. felületi aktivitási koefficiens, felületi elektromos munka, vagy felületi energia-eloszlási függvény alkalmazásával. Azonban ezek egyike sem mérhető meg közvetlen kísérleti úton, csak az ionok megoszlási adataiból becsülhető. A kísérleti adatokra legjobban illeszkedő modell azonban nem feltétlenül ad termodinamikailag értelmezhető eredményeket. Ugyanakkor sok közlemény nem foglalkozik a szorpciós mechanizmusok pontos értelmezésével. Ennek gyakori példája, amikor megállapítják, hogy ioncsere történik, majd erre adszorpciós modelleket alkalmaznak, így jelentés nélküli izoterma-adatokat és termodinamikai jellemzőket használnak a határfelületi jelenségek prognosztizálására.

Az adszorpciós modellek alkalmazása az ioncsere-re azért helytelen, mert az adszorpció a felület üres helyein történik, hajtóereje a felületi energia csökkentése. Pl. Z_A^+ pozitív töltésű Me_A kation adszorpciója:

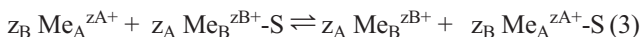


ahol S a felületi kötőhelyeket jelenti. Ha két vagy több anyag kötődik meg ilyen módon, kompetitív adszorpcióról beszélünk. Ilyen esetben a Z_B^+ töltésű Me_B ion is adszorbeálódhat:



¹ tel/fax: 52 512900/22263, nagy.noemi@science.unideb.hu

Az ioncsere viszont már egy borított felületeken lejátszódó szubsztitúciós reakció:



Az adszorpciót (4), a kompetitív adszorpciót (5) és az ioncserét (6) leíró izoterma-egyenletek rendre:

$$c/a = (c + K)/z \quad (4)$$

$$c_A/a_A = (c_A + K_A + K_A c_B/K_B)/z \quad (5)$$

$$c_A/a_A = (c_A + K_A c_B/K_B)/z \quad (6)$$

ahol c a szorbeálódó anyag koncentrációja az egyensúlyi oldatban, a az egységnyi felületen felhalmozódott anyagmennyiség, z a felületi aktív helyek száma (maximális kapacitás), K a megkötés erősségét jellemző paraméter.

A kompetitív adszorpció és az ioncsere izotermák közötti látszólag kicsi különbségre (K_A az (5) egyenlet jobb oldalán) Boyd és munkatársai⁶ már 1947-ben felfigyeltek, ezt azonban csak matematikai elhanyagolással értelmezték. A (6) ioncsere izoterma a tömeghatás törvényéből levezethető⁷⁻¹⁰. Homovalens kationcsere egyensúlyi állandója:

$$K_{B,A} = (a_A \cdot c_B)/(a_B \cdot c_A) \quad (7)$$

Ioncsere esetén minden cserehely (z) betöltött, vagyis

$$z = a_A + a_B \quad (8)$$

Innen az a_B -t kifejezve és behelyettesítve a (7)-be kapjuk:

$$K_{B,A} = (a_A \cdot c_B)/((z - a_A) \cdot c_A) \quad (9)$$

Ekvivalens matematikai átalakítások után:

$$c_A/a_A = (c_A + c_B/K_{B,A})/z \text{ és } K_{B,A} = K_B/K_A \quad (10)$$

Tehát a (6) egyenlettel megegyező egyenlethez jutottunk, ami igazolja, hogy az ioncsere izoterma és a tömeghatás törvénye egymásba átalakítható. Hasonlóan elvégezhetők a heterovalens ioncserére vonatkozó átalakítások is.

3. Kalcium-nátrium ioncsere

Az agyagásványok rétegtérében domináns kicserélhető kationként leggyakrabban a nátrium- vagy a kalciumion fordul elő. Ha az agyag tengervízben keletkezik, akkor nyilván a nátriumionok vannak döntő többségben. A felszín alatti vizekkel érintkezve azonban ezek könnyen kicserélődnek kalciumionokra, mivel a kétértékű kalciumion erősebben kapcsolódik a negatív rétegtöltéshez, mint az egyértékű nátriumion. A Kárpát-medencei bentonit-előfordulások uralkodó kationja a kalciumion.

A nátrium- és a kalcium-kationcsere hatását legszembeszökőbben a talajoknál tapasztaljuk¹¹. A nátriumionban gazdag szikes talajok termőképessége messze elmarad a kalciumionot tartalmazó, például mezősi talajoktól. Ennek oka a két forma duzzadáképeségében keresendő. Míg száraz állapotban a Na-montmorillonit rétegtér tere vízmolekula-réteget tartalmaz, addig a Ca-montmorillonit

kettőt. Ha azonban korlátlanul áll rendelkezésre víz, akkor a nátrium-montmorillonit akár száraz térfogatának több mint tízszeresére is duzzadhat. A kalciumionoknál a kétértékű ionok és a rétegtöltés erősebb elektrosztatikus vonzása miatt ez az érték jóval kisebb, mindössze kétszeres-háromszoros érték. A nátrium-montmorillonitnak ez a nagymértékű duzzadása, ill. kiszáradása okozza a szikes talaj repedezését, ill. vízzáróvá teszi azt. Ugyanakkor a duzzadás következtében a rétegek eltávolodnak egymástól, az elektrosztatikus térerősség erősen lecsökken, a rétegek egymáson elcsúszhatnak, önterülő tulajdonságot tapasztalunk. A nátriumionot tartalmazó agyagok vizes környezetben csúsznak, amit az építkezéseknél célszerű figyelembe venni.

Az egyes felhasználásoknál a nátrium-kalcium-agyagok közti különbségeket hasznosítják. Például a nátrium-bentonit vízzáró tulajdonsága miatt hulladéktárolók szigetelőrétegeként alkalmazzák. Ha a helyben előforduló agyag kalcium-formájú, akkor szódázással, vagyis nátrium-karbonát adagolásával a kalcium-karbonátot kicsapják, a rétegtérbe így nátriumionok kerülnek. Ugyanígy készítik elő a fűróiszapként használt agyagot is, ahol a rétegek csúszását, a képlékenységet használják ki.

4. Egyéb kationok cseréje

Kutatásaink során számos kationcserélt montmorillonitot előállítottunk¹²⁻³⁰, melyek közül néhánynak a fényképét a 2. ábrán mutatjuk be.



2. Ábra. Kationcserélt bentonitok

A talajok, ill. bentonit domináns ionjain (Na^+ , Ca^{2+} -ion) kívül esszenciális mikroelemek (Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+}), geológiai indikátorok (Y^{3+} , lantanoidaionok), és szennyező ionok (Pb^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Ag^+ , Pd^{2+}), radioaktív szennyező ionok ($^{22}\text{Na}^+$, $^{134,137}\text{Cs}^+$, $^{45}\text{Ca}^{2+}$, $^{85}\text{Sr}^{2+}$, $^{90}\text{Sr}^{2+}$, $^{60}\text{Co}^{2+}$, $^{212}\text{Pb}^{2+}$, $^{36}\text{Cl}^-$, $^{131}\text{I}^-$)³¹⁻³³ kationcseréjét vizsgáltuk. Előállítottunk várhatóan katalitikus hatást mutató kationcserélt bentonitokat (H^+ , Fe(III) , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mn(II,IV) , Ce(III,IV) , Pd(0,II))^{24, 34}. A koncentrációmérést általában radioizotópos nyomjelzős módszerrel végeztük, amely nagy érzékenysége miatt az igen kis koncentrációk (hordozómentes oldatok) használatát is lehetővé teszi.

A kationcsere tanulmányozása lehetővé teszi a kőzetekben, talajokban lejátszódó folyamatok vizsgálatát, információt adnak a kationok kémiai állapotáról, szorpciós és transzport-folyamatairól, az agyag szerkezetének változásáról a kationcsere hatására, illetve megteremtik annak lehetőségét, hogy megvizsgáljuk, milyen kémiai reakciók mennek végbe a montmorillonit rétegek közötti terében.

5. Az agyagok mint szigetelőrétegek

Mint a 3. fejezetben már említettük, a bentonitot használják hulladéktárolók ágyazati rétegeként. Jó vízzáró tulajdonsága miatt a nátrium-bentonitot részesítik előnyben. A nagy aktivitású nukleáris hulladék tárolásánál lehetőségként merül fel a bentonit alkalmazása. Ennél a hulladéktípusnál azonban a zárórétegnek több tízezer évig kellene biztosítani azt, hogy a radioaktív nuklidok ne kerüljenek kölcsönhatásba a bioszférával. Ilyen hosszú idő távlatában elképzelhetetlennek tűnik, hogy a bentonit ne nedvesedjen át és ne szorbeálja a felszín alatti vizekben és a nukleáris hulladékban levő két-, ill. háromértékű kationokat is.

Az agyagok szigetelő tulajdonságát első közelítésben a pórusrendszer, ill. nedves állapotban az abban levő vízformák aránya határozza meg. Bentonitban háromféle vizet különböztetünk meg³⁵:

- a montmorillonit rétegek közötti terében levő víz, tartalmazza a permanens negatív töltést semlegesítő kicserélhető kationokat; az anionok innen kizáródnak
- a szemcsék külső felületein levő elektromos kettősréteg vize, amelyben dominálnak a kationok
- szabad pórusvíz: kationok és anionok ekvivalens mennyiségben találhatók.

Az anionok és a kationok eltérő úton mozognak a bentonitban: a kationok mindhárom víztípusban jelen lehetnek, az anionok viszont lényegében kizáródnak a rétegek közötti vízből és az elektrosztatikus kettős réteg vizében is kisebb a koncentrációjuk, mint a kationoké. A bruttó migrációs együttható a háromféle pórusban való migrációból adódik össze³⁶:

$$D_{tot} = x_p g_p D_p + x_s g_s D_s + x_i g_i D_i \quad (11)$$

ahol x_p , x_s és x_i a migráló ion relatív mennyisége az adott útvonalon, g_p , g_s és g_i az útvonalak geometriai faktora, D_p , D_s és D_i az ionok látszólagos migrációs együtthatói az útvonalakon, p , s és i jelentik a pórusvizet, a külső felületeken, ill. a rétegek közötti térben levő vizet. Anion esetén a rétegek közötti teret kizárják: $x_i=0$.

Ezen kívül a kationok kicserélődhetnek a montmorillonit rétegek közötti terében levő kationokkal, mozgási sebességük ebből kifolyólag csökken.

Mivel a rétegek közötti kation minősége nagy hatással van a montmorillonit duzzadására, ebből következően a vízformák arányára is. Az utóbbi időkben több közlemény foglalkozik a

vízformák arányát befolyásoló tényezőkkel, az anionok és a kationok migrációja közötti különbségekkel nátrium-bentonitban. A migrációs modellek a száraz bentonit porozitását (ϵ) és sűrűségét (ρ), valamint a migráló kation megoszlási együtthatóját (K_d) alkalmazzák. A látszólagos migrációs együttható (D_a) kifejezése kationra³⁷ ill. anionra³⁸:

$$D_a = \epsilon \Psi D_0 / (\epsilon + \rho K_d) \quad (12)$$

$$D_a = \epsilon D_p = \epsilon D_0 / \Phi^2 \quad (13)$$

ahol D_0 az ion diffúziós együtthatója tiszta vízben, Ψ alak tényező, Φ bolyongási tényező, D_p az ion diffúziós együtthatója a pórusvízben.

A reális, sőt már a laboratóriumi kísérleti rendszerekben is a bentonit nedves, a rétegek közötti nátriumionok pedig egyéb, nagyobb töltésű kationra cserélődhetnek. Az 1. táblázat a klorid- és a céziumion migrációs együtthatóit mutatja be különböző rétegek közötti kationt (Na^+ , Ca^{2+} , Fe^{3+} , lantanoidaionok) tartalmazó bentonitban.

	D_a (m^2/s)	
	Cl ⁻	Cs ⁺
Na-bentonite	1.15E-11	3.07E-13
Ca-bentonite	6.32E-12	3.07E-13
Fe(III)-bentonite	4.30E-12	9.27E-13
Mean of seven rare earth bentonites	5.34E-12	2.28E-13

1. Táblázat. Klorid- és a céziumion migrációs együtthatóit mutatja be különböző rétegek közötti kation (Na^+ , Ca^{2+} , Fe^{3+} , lantanoidaionok) tartalmazó bentonitban (a migrációs együttható hibája $\pm 10\%$)³⁹

Az 1. táblázat adataiból látható, hogy a kicserélhető kation elsősorban a kloridionok migrációjára van hatással, mivel nátrium-bentonitban a montmorillonit duzzadása lényegesen nagyobb mértékű, megnő a rétegek közötti víz aránya. A rétegek nagy távolsága miatt a rétegek közötti az elektrosztatikus télerősség lecsökken, tehát már nem tartható fent az a közelítés, hogy az anionok a rétegek közötti térből teljesen kizáródnak. A nagy víztérfogad miatt változik az ionerősség és ezzel az elektromos kettősréteg vastagsága/térfogata, az ionok eloszlása az elektromos kettősrétegben. A kloridion migrációs együtthatója a nátrium-bentonitban mintegy kétszerese az egyéb kationcserélt bentonitban mért értékeknek. Tehát nedves állapotban a nátrium-bentonit szigetelőképessége az anionokat tekintve kedvezőtlenebb.

A céziumion szorpciós erőssége a bentonit felületén olyan nagy ($K_{\text{Cs,Ca}} \sim 30$), hogy felülírja az egyéb hatásokat. Kivételt képez a Fe(III)-bentonit, ahol a rétegek közötti térben kialakuló oxid-, hidroxid-réteg eltömi a rétegek közötti teret^{22,23}, ezáltal csökkentve a céziumion szorpcióját.

6. Reakciók a rétegek közötti térben

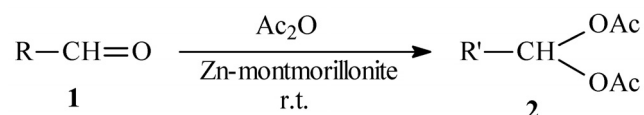
6.1. Katalitikus hatások

Az agyagok felületén lejátszódó szorpció következtében a molekula szerkezete és kémiai kötése megváltozhat, ami katalitikus hatást idézhet elő. Az agyagásványok sok szerves reakcióban katalizátorként vesznek részt, gyakran termék-, alak- és regioszelektivitást mutatnak. A reakciókörülmények enyhék, a katalizátor szűrővel elválasztható, nincs szüksége szerves oldószerek használatára. Így alkalmasak az ún. zöld kémiai eljárásokban.

A katalitikus aktivitás fő oka a Brönsted- és Lewis-savasság. A Brönsted-savasság a terminális hidroxil-csoportoktól és a híd oxigénektől ered. A savi erősség a kicserélhető kationok minőségével változik, mivel a rétegek közötti kationokhoz koordinált vízmolekulák disszociációja erős Brönsted-savasságot okoz. A Lewis-savasság oka a nem teljesen koordinált Al^{3+} - és Fe^{3+} -ionok jelenléte a rácsszéleken. A savasságra gyakorolt hatáson kívül a rétegek közötti térben, sőt a kristályrácsban levő kationok is különböző oxidációs állapotban lehetnek jelen (pl. Fe^{2+} vagy Fe^{3+} , Mn^{2+} vagy Mn(IV) ^{22-24,40}), tehát redoxreakciókat is katalizálhatnak. A rétegek közötti térbe kationcserével bevihetők a szerves kémiában használt sók kationjai (pl. Zn^{2+}), amelyek szokásos hatásukat ott is kifejtik.

Az agyagközeteket természetes vagy módosított formában egyaránt alkalmazzák⁴¹⁻⁴⁷. A kémiai módosítások fő célja a katalitikus aktivitás növelése. Egyik formája a savas kezelés, mely a rács roncsolása révén a rácsszéli, nem teljesen koordinált ionok mennyiségét növeli. Másik lehetőség a már említett kationcsere folyamat. A szerves ionokon kívül szerves kationok (tenzidek, polimerek) is beépíthetők a rétegek közötti térbe, amelyek méretüktől és a rétegek közötti térben való elhelyezkedésüktől függően a rétegeket egymástól eltávolítják. Ha fém-oxigén láncok képzésére (is) alkalmas kationt (pl. alumínium-, cirkónium-, króm-, vas-, lantanoida-ionok, fémorganikus komplexek) viszünk a rétegek közötti térbe, majd a mintákat hőkezeliük, akkor kapjuk a mikro- vagy mezopórusos szerkezetű pillérezett agyagokat⁴⁸.

Kationcserélt bentonit katalitikus hatását a 1,1-diacetátok előállítására aromás aldehidekből a Zn-bentonit esetén mutatjuk be³⁴:

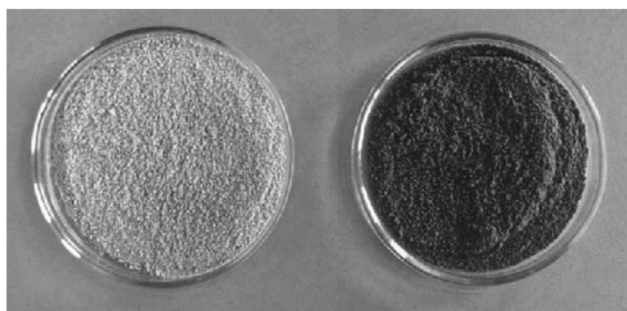


2. Táblázat. Aldehyd-1,1-diacetátok (2) előállítása aromás aldehidekből (1) Zn-bentonit katalizátorral³⁴

Szubsztrát R	Termék R'	Idő h	Ho- zam %	Olvadáspont. °C	
				kísérleti	közölt
Ph	Ph	24	>99	43-43.5	43-45
2-HOC ₆ H ₄	2-AcOC ₆ H ₄	96	>99	101-103	103-104
4-HOC ₆ H ₄	4-AcOC ₆ H ₄	48	>99	89-90	93-95
3-HOC ₆ H ₄	3-AcOC ₆ H ₄	24	>99	82-83	
2,4-(HO) ₂ C ₆ H ₃	2,4-(AcO) ₂ C ₆ H ₃	24			148
3,4-(HO) ₂ C ₆ H ₃	3,4-(AcO) ₂ C ₆ H ₃	48	>99	128-130	131
4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	120	>99		64-65
4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	96	>99	92-95	
4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	72	>99	118-121	125

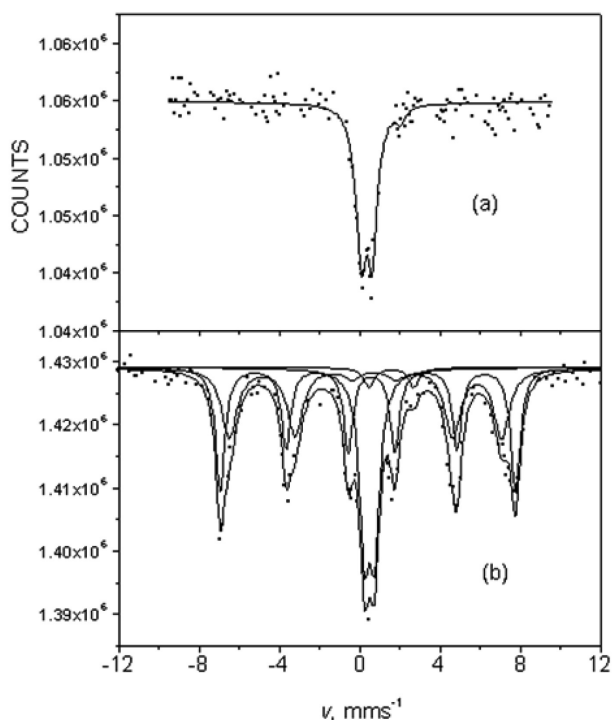
6.2. Redoxfolyamatok és hidrolízis

A rétegek közötti térben levő kationok a levegő oxigénjével reagálva oxidálódhatnak, illetve a rétegek közötti tér vizével hidrolizálhatnak. Előbbire példa a Mn(II)-ionok lassú átalakulása hármás és négyes oxidációs állapotúvá, melyet szemléletesen mutat a mangán-bentonit megbarnulása^{22,40} (3. ábra).



3. Ábra. Friss és régi mangán-bentonit

A hidrolitikus folyamat a vas(III)-ion esetén figyelhető meg, amelynek bevitele a rétegek közötti térben már maga is problematikus. Mint az jól ismert, a vas(III)-ionok csak viszonylag savas pH-n tarthatók meg hidratált ionként; ekkor azonban az agyag szerkezete roncsolódik. Ha azonban vas(III)-sót acetonban oldunk és ezt az oldatot reagáltatjuk a bentonittal, akkor a rétegek közötti kationokat vas(III)-ionokra cserélhetjük. A rétegek között azonban víz van, így a vas(III)-ionok ott is hidrolizálnak és oxid-hidroxid nanoréteget képeznek. Ennek jelenlétét Mössbauer-spektrum igazolja, melyben a megjelenő szextet alegalább a Kurie-cellának megfelelő méretű vas(III)-oxid-hidroxid nanorészecskékre utal^{23,24} (4. Ábra).



4. Ábra. Bentonit Mössbauer spectrumai (74 K) FeCl_3 acetonos oldatával való kezelés előtt (a) és után (b)

6.3. Csapadékképződés a rétegek közötti kationokkal

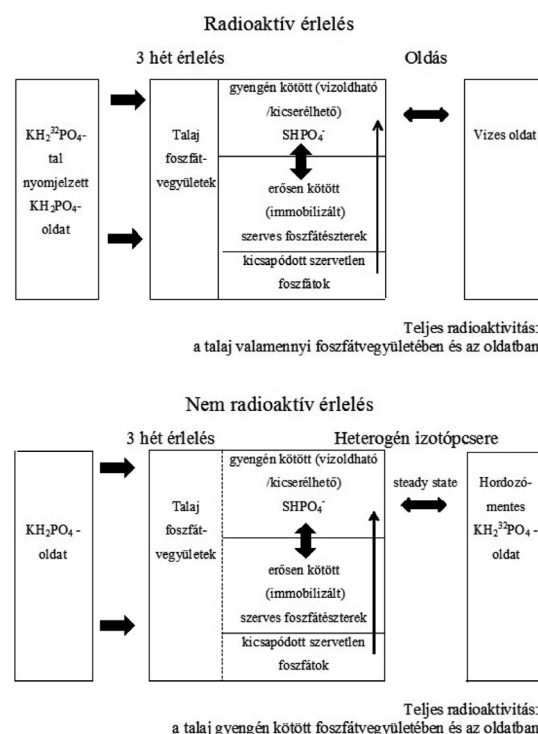
Ha a rétegek közötti tér olyan kationt tartalmaz, amely a vele érintkező oldatban levő anionnal csapadékot képez, akkor az oldatból az anion megkötődhet. Ennek példája a lantan-bentonit alkalmazása foszfátion megkötésére, és ezzel a vizek eutrofizációjának csökkentésére.

7. Az ioncsere különleges esete: heterogén izotópcseré

Létrehozhatunk ioncserét úgy is, hogy a két cserélő ion ugyanazon elem eltérő tömegszámú izotópja, ill. összetett ion esetén ilyen tartalmaz. Ilyenkor kémiai folyamat nincs, a csere szabadentalpia változását egyedül az elegyedési entrópia növekedése adja. Egyensúlyi folyamatok igen kis mennyiségű radioaktív indikátor segítségével úgy vizsgálhatók, hogy az egyensúlyt nem zavarjuk meg.

A talajok tápanyagforgalmát alapvetően befolyásolja a talajoldatban levő makro- és mikrotápanyagok koncentrációja, amelyet a talaj szilárd fázisa és a talajoldat közötti kölcsönhatások határoznak meg. Ezek a kölcsönhatások döntőek lehetnek egy olyan tápanyag esetén, mint a foszfátion, amely erősen kötődik bizonyos talajalkotókhoz; csapadékot képez különböző kationokkal és reagál a talaj szerves alkotórészeivel (5. ábra). A foszfát és bizonyos talajalkotók reakciói lassúak, steady-state állapotra vezetnek. Ilyen állapotban a talajalkotók és a talajoldat kölcsönhatásai, a talajoldat foszforkoncentrációja és kövezképpen a foszfátrágyák hatékonysága a foszfát kémiai állapotainak megoszlásától függ. Az optimális trágyázás feltétele a vizoldható/kicserélhető foszfát mennyiségének, valamint a foszfát deszorpció- ill. cseresebességének ismerete a talaj és a talajoldat között

steady-state állapotban. A heterogén izotópcsere folyamatban a gyengén kötött, kicserélhető foszfátion-mennyisége meghatározható, valamint a steady-state csere sebessége⁴⁹.



5. Ábra. Foszfátionok reakciói talaj radioaktív és inaktív foszfátionokkal való érlelés során, valamint az azt követő oldási és heterogén izotópcsere folyamatban⁴⁹

8. Az agyagásvány rácsszerkezetének átalakulása a kationcsere következtében

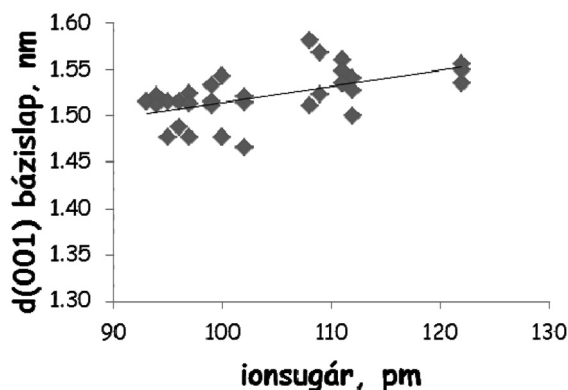
A kationcsere következtében a rétegek közötti tér mérete és a rács szerkezete egyaránt megváltozhat.

A rétegek közötti tér változása röntgendiffrakcióval, a $d(001)$ bázislap megváltozásán keresztül követhető. Az egyértékű kationok esetén légszáraz állapotban a montmorillonit rétegek közötti térben egy molekularéteg víz található. Ilyenkor kb. 1,2 nm bázislap-távolságot mérünk. Kétértékű ionok esetén a vízrétegek száma kettő, a jellemző bázislap-távolság 1,5 nm. Háromértékű ionok (Fe(III) , Al(III) , ritkaföldfémionok) esetén ez az érték kicsit nagyobb, 1,6 nm-ig is megnőhet és függ a kation sugarától. A 6. ábrán a ritkaföldfém-montmorillonitok bázislap távolságát mutatjuk be a lantanoida kation sugarának függvényében.

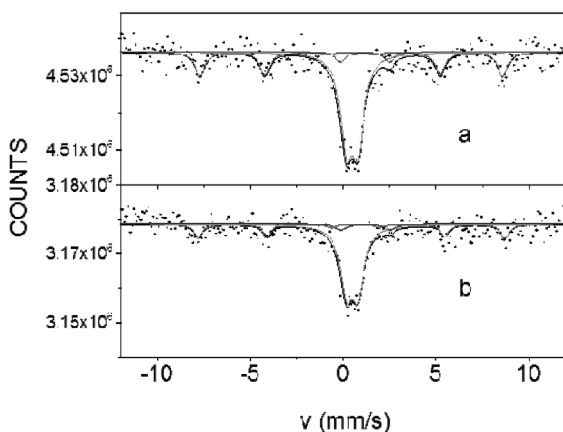
Izgalmas kérdés, hogy a kationcsere milyen hatással van az aluminoszilikát vázra. Talajkémiai ismert, hogy káliumionok cseréjének hatására a montmorillonit illit alakul át, ami azért következik be, mert a káliumionok beférnek a rács üres helyeire, ezáltal ott fixálódnak, a kationcsere-képesség erősen lecsökken. Hasonló jelenséget figyeltek meg lítiumionok esetén is.

Újabb kutatásaink azt mutatták, hogy a háromértékű ritkaföldfém-ionok közül a lantan-, a cérium- és a gadolíniumion esetén a kationcsere-kapacitást meghaladó

mennyiségű szorpció történik, tehát a rétegek közötti téren túl más kötőhelynek is lenni kell. Ezzel egy időben a Mössbauer spektrumban olyan mágneses felhasadás fordul elő, ami a rétegek közötti térben vas-oxid-hidroxid jelenlétére utal (7. ábra)³⁰. Mivel a természetes kalcium-bentonitban ilyen nem tapasztalunk, feltételezzük, hogy a rács oktaéderez pozícióiból kerülhet át a vas a rétegek közötti térbe.



6. Ábra. A ritkaföldfém-montmorillonitok bázislap távolsága a lantanoida kation sugarának függvényében



7. Ábra. Lantán-bentonitok 78K-en felvett Mössbauer-spektrumai. La-tartalom: 3.9×10^{-4} mol/g (a) és 2.9×10^{-4} mol/g (b)³⁰

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok mindazoknak a munkatársaknak, akik ezekben a kutatásokban segítettek: Kuzmann Ernőnek, Földvári Máriának, Kovács-Pálffy Péternek, Kónya Péternek, Kristály Ferencnek, Beszedá Imrének, Kálmán Erikának, Papp Katalinnak, Keresztes Zsófiának, Antus Sándornak, Jakab Mártának, Papp Istvánnak, Baranyai Edinának, Kovács Eszter Máriának, Buzetzký Dórának, Molnár Ákos Máténak, és még sok-sok kedves hallgatónak. Külön köszönet illeti Kónya Józsefet, akivel már több mint három évtizede dolgozunk együtt.

Összefoglalás

A rétegrácsos szilikátok egyik meghatározó tulajdonsága az ioncserélő-képesség. Ez akkor jelentős mértékű, ha az aluminoszilikát-kristályrácsban olyan izomorf helyettesítések vannak, amelyek a szerkezetnek állandó negatív rétegtöltést adnak. Egyik legfontosabb képviselőjük a montmorillonit agyagásvány, melyben a rétegek közötti tér „nanolaboratóriumban” jelenlévő kationok cseréje, és az ezt kísérő kémiai reakciók alapvető szerepet játszanak az előfordulás helyén és felhasználásukban egyaránt.

Közleményünkben bemutatjuk az ioncsere reakciók kezelésének új termodinamikai szemléletét; az ioncsere hatását a mechanikai, duzzadási és migrációs tulajdonságokra; az ioncsere szerepét a montmorillonit-tartalmú közet, a bentonit pórusrendszerére és az ionok migrációjára, amely a hulladéktárolók szigetelőképességének kulcskérdése; az agyagok katalitikus hatását, annak módosítását kationcsere-folyamatokkal; a rétegek közötti térben levő ionok oxidációs, hidrolitikus reakcióit, a kationcserélt agyagok használatát anionok megkötésére; a kationcserélt kísérő szerkezeti változásokat; illetve az ioncsere különleges formájának, a heterogén izotópcserének a felhasználását a talajok foszforforgalmának vizsgálatában.

Hivatkozások

- Thomson, H.S. *J. Royal Agricult. Soc. Engl.* **1850**, 11, 68.
- Way, J.T. *Royal Agricult. Soc. Engl.* **1850**, 11, 313.
- Way, J.T. *Royal Agricult. Soc. Engl.* **1852**, 13, 123.
- Way, J.T. *Royal Agricult. Soc. Engl.* **1855**, 15, 491.
- Bergaya, F., Theng, B.K.G., Lagaly, G. (eds) *Handbook of clay science*, 3rd ed., Elsevier, Amsterdam **2008**.
- Boyd, G. E., J. Schubert, and A. W. Adamson. *J. Am. Chem. Soc.* **1947** 69, 2818-2829. <https://doi.org/10.1021/ja01203a064>
- Nagy, N.M., Kónya, J. *Interfacial chemistry of rocks and soils*, Taylor and Francis, **2009**. <https://doi.org/10.1201/9781420091335>
- Kónya, J., Nagy, N.M. *Per. Pol. Chem. Eng.* **2009**, 53, 55-60. <https://doi.org/10.3311/pp.ch.2009-2.04>
- Kónya, J., Nagy, N.M.: *Adsorption* **2013**, 19, 701-707. <https://doi.org/10.1007/s10450-013-9495-6>
- Nagy, N.M., Kovács, E. M., Kónya, J. *Radioanal. Nucl. Chem.* **2016**, 308, 1017-1026. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-4536-0>
- Kónya, J., Filep Gy. *Agrokémia és Talajtan* **1975**, 24, 382-394, **1978**, 27, 65-76, **1978**, 27, 345-356.
- Földvári, M., Kovács-Pálffy, P., Nagy, N.M., Kónya, J. J. *Thermal Analysis* **1998**, 53, 547-558. <https://doi.org/10.1023/A:1010105828289>
- Nagy, N.M., Kónya, J. *Colloids and Surfaces* **1988**, 32, 223-235. [https://doi.org/10.1016/0166-6622\(88\)80018-0](https://doi.org/10.1016/0166-6622(88)80018-0)
- Kónya, J., Nagy, N.M., Szabó, K. *Reactive Polymers* **1988**, 7, 203-209. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-6989\(88\)90141-9](http://dx.doi.org/10.1016/0167-6989(88)90141-9)
- Kónya, J., Nagy, N.M., Högföldt, E. *Acta Chem. Scand.* **1989**, 43, 612-614. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.43-0612
- Kónya, J., Nagy, N.M. *Colloids and Surfaces* **1998**, 136, 297-308. [http://dx.doi.org/10.1016/S0927-7757\(97\)00362-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0927-7757(97)00362-2)

17. Kónya, J., Nagy, N.M., Király, R., Gelencsér, J. *Colloids and Surfaces* **1998**, 136, 309-317.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0927-7757\(97\)00363-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0927-7757(97)00363-4)
18. Nagy, N.M., Kónya, J. *Colloids and Surfaces* **1998**, 137, 231- 242. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(97\)00381-6](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(97)00381-6)
19. Szántó, Zs., Papp, L., Kónya, J., Nagy, N.M., Lengyel, Zs. J. *Radioanal. Nucl. Chem.* **1999**, 241, 45-49.
<https://doi.org/10.1007/BF02347288>
20. Nagy, N. M., Kónya, J. *Reactive Polymers* **1992**, 17, 9-13.
[http://dx.doi.org/10.1016/0923-1137\(92\)90564-I](http://dx.doi.org/10.1016/0923-1137(92)90564-I)
21. Nagy, N. M., Kónya, J., Budai, T. *Colloids and Surfaces* **1998**, 138, 81-89.
[https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(97\)00383-X](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(97)00383-X)
22. Nagy, N.M., Komlósi, A., Kónya, J. *J. Coll. Interface Sci.* **2004**, 278, 166-172.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.05.035>
23. Komlósi, A., Kuzmann, E., Homonnay, Z., Nagy, N.M., Kubuki, S., Kónya, J. *Hyperfine Interactions* **2006**, 166, 643-649. <https://doi.org/10.1007/s10751-006-9335-0>
24. Komlósi, A., Kuzmann, E., Homonnay, Z., Nagy, N.M., Kubuki, S., Kónya, J. *Clays Clay Miner.* **2007**, 55, 91-97
<https://doi.org/10.1346/CCMN.2007.0550107>
25. Kónya, J. Nagy, N.M. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 288 (2011) 447-454
<https://doi.org/10.1007/s10967-010-0968-8>
26. Nagy, N.M., Kónya, J., Urbán, Z. *Colloids and Surfaces* **1997**, 121, 117-123.
[https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(96\)03844-7](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(96)03844-7)
27. Nagy, N. M., Kónya, J., Kónya, I. *Colloids and Surfaces* **1998**, 137, 243-252.
[https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(98\)80006-X](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(98)80006-X)
28. Nagy, N. M., Kónya, J., Beszedá, M., Beszedá, I., Kálmán, E., Keresztes, Zs., Papp, K. *Proc. Colloid Polym.Sci.* **2001**, 117, 117-19.
29. Nagy, N. M., Kónya, J., Beszedá, M., Beszedá, I., Kálmán, E., Keresztes, Zs., Papp, K. *J. Coll. Interface Sci.* **2003**, 263, 13–22.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9797\(03\)00284-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9797(03)00284-4)
30. Kuzmann, E., Singh, L. H., Garg V. K., de Oliveira, A. C., Kovács, E. M., Molnár, A. M., Homonnay, Z., Kónya, P., Nagy, N. M., Kónya, J. *Hyperfine Interact.* **2016**, 237, 1-8.
<https://doi.org/10.1007/s10751-016-1225-5>
31. Nagy, N. M., Kónya J., Wazelischen-Kun, Gy. *Colloids and Surfaces* **1999**, 152, 245-250.
[https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(98\)00832-2](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(98)00832-2)
32. Nagy, N.M., Kónya, J., Földvári, M., Kovács-Pálffy, P. *Czech J. Phys.* **2003**, 53, A103–111.
<https://doi.org/10.1007/s10582-003-0016-9>
33. Nemes, Z., Nagy, N.M., Kónya, J. *J. Radioanal. Nucl. Chemistry* **2005**, 266, 289-293.
<https://doi.org/10.1007/s10967-005-0906-3>
34. Nagy, N.M., Jakab, M.A., Kónya, J., Antus, S. *Appl. Clay Sci.* **2002**, 21, 213–216.
[https://doi.org/10.1016/S0169-1317\(02\)00066-2](https://doi.org/10.1016/S0169-1317(02)00066-2)
35. Bradbury, M.H., Baeyens, B. *Journal of Contaminant Hydrology* **2003**, 61, 329-338.
[https://doi.org/10.1016/S0169-7722\(02\)00125-0](https://doi.org/10.1016/S0169-7722(02)00125-0)
36. Kozaki T., Liu, J., Sato, S. *Physics and Chemistry of the Earth* **2008**, 33, 957–961.
<https://doi.org/10.1016/j.pce.2008.05.007>
37. Kozaki, T., Saito, N., Fujishima, A., Sato, S., Ohashi, H. *Journal of Contaminant Hydrology* **1998**, 35, 67-75.
[https://doi.org/10.1016/S0169-7722\(98\)00116-8](https://doi.org/10.1016/S0169-7722(98)00116-8)
38. Tournassat, C., Appelo, C.A.J. *Geochimica et Cosmochimica Acta* **2011**, 75, 3698-3710.
<https://doi.org/10.1016/j.gca.2011.04.001>
39. Nagy, N.M., Kónya, J. *Radioanal. Nucl Chem* **2013**, 298, 1519-1526. <https://doi.org/10.1007/s10967-013-2682-9>
40. Kónya, J., Nagy, N. M., Földvári, M. *J. Thermal Anal. Calorimetry* **2005**, 79, 537-543.
<https://doi.org/10.1007/s10973-005-0576-y>
41. Theng, B.K.G. *The chemistry of clay-organic reactions*. London: Adam Hilger **1974**
42. Theng, B.K.G. *Clay-activated organic reactions*. In International Clay Conference 1981. Developments in Sedimentology, eds. van Olphen, H., Veniale, F. **35**:197-238. Amsterdam: Elsevier. **1992**
43. Solomon, D.H., and D.G. Hawthorne. *Chemistry of pigments and filter*. New York: Wiley **1983**.
44. Laszlo, P. *Science* **1986**, 235, 1473-1477.
<https://doi.org/10.1126/science.235.4795.1473>
45. Laszlo, P. *Accounts of Chemical Research* **1986**, 19, 121-127. <https://doi.org/10.1021/ar00124a004>
46. Adams, J.M., and R.W. McCabe. *Clay minerals as catalysts*. In *Handbook of clay science 3rd ed.*, eds. F. Bergaya, B.K.G. Theng, and G. Lagaly, 541-581. Amsterdam: Elsevier, **2008**.
47. McCabe, R.W. *Clay chemistry*. In *Inorganic Materials, 2nd ed.*, eds. D.W. Bruce, and D. O'Hare, 313-376. Chichester: Wiley **1996**.
48. Bergaya, F., A. Aouad, and T. Mandalia. *Pillared clays and clay minerals*. In *Handbook of clay science 3rd ed.*, eds. F. Bergaya, B.K.G. Theng, and G. Lagaly, 393-421. Amsterdam: Elsevier **2008**.
49. Kónya, J., Nagy, N.M. *Soil and Tillage Research* **2015**, 150, 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.still.2015.01.002>

Ion exchange processes in the “nano laboratory” of clay minerals

A basic feature of layer silicates is the cation exchange. Layer silicates having isomorphic substitutions providing permanent negative layer charge have great cation exchange capacity. An important mineral is montmorillonite, its interlayer space can be considered as a “nano laboratory”; the cation exchange in this lab plays an important role both in nature and applications.

When studying ion exchange processes in clays the aspects have to be taken into consideration as follows:

- All the composition, layer charge, and cation exchange capacity changes site by site
- The cation exchange occurs in a closed space with high electrostatic strength
- High concentration of the hydrated cations in the interlayer space
- The layers are swelling by water uptake; the swelling is determined by the identity of the cations in the interlayer space
- the main mineral component, montmorillonite is plastic and forms tactoid structure
- adsorption is possible because of the high specific surface area
- the cations and other compounds in the interlayer space can react, and act as catalysts
- montmorillonite is strongly acidic.

During thermodynamic studies of the ion exchange, we have to take into account that the ion exchange is not adsorption because the adsorption takes place on the free sites of the sorbent, while ion exchange is the equivalent change of the ions already present on the sorbent. To do this, the law of mass action and the sorption isotherms are shown to be equivalent.

The identity of the cation in the interlayer influences the mechanical, swelling, and migration properties. In nature, sodium or calcium ions are present; the differences can be well seen in case of salty (sodium exchanged) and forest soils (calcium exchanged). These cations, however, can be exchanged another cations, such as micro nutrients of plants, polluting cations.

The role of cation exchange in the formation of pore system in bentonite rock is an important problem during the waste disposal. The interlayer cation influences mainly the migration of anion because of the differences in swelling and as a result the portion of interlayer water. The cesium cation sorption, however, is so strong that overcomes all other effects.

The interlayer cations and the other adsorbed species can take place in chemical reactions or can catalyze them. As an example of catalysis, the production of 1,1-diacetates is shown from aromatic aldehydes catalyzed by zinc-bentonite.

The chemical reactions (oxidation, hydrolysis, precipitation) of the interlayer cations can also be occurred. The oxidation of manganese(II)-bentonites to manganese(III,IV)-bentonites takes place in air at ambient temperature, the reaction is very slow, needs some years. Iron(III) ions can be encapsulated into the interlayer space from acetone solution. After the cation exchange, iron(III) ions hydrolyze with the interlayer water, producing an iron oxide, hydroxide nano layer.

When the interlayer cation can precipitate with an anion, the sorption of anion occurs in the interlayer space. For example, lanthanum exchanged bentonite is used for the sorption of phosphate ion, decreasing the eutrophication of groundwater.

The cation exchange can change the structure of the clay. The (001) basal spacing of montmorillonite depends on the ionic radius of rare earth cations. Moreover, the structure of crystal lattice can be changed, as published for the lanthanum cation exchange.

A special case of ion exchange is heterogeneous isotope exchange when only the mass numbers of the exchanging ions are different. This reaction is controlled by the increase of mixing entropy. This method was used to study the phosphate metabolism in soils; the ratio of weakly and tightly soluble phosphate, as well as the exchange rate under steady-state conditions can be determined.

Megoszlás és membrán-penetráció, mint az ionizáltsági állapot függvénye

NOSZÁL Béla*, MAZÁK Károly, MAZÁKNÉ KRASZNI Márta

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, Högyes E. u. 9. 1092 Budapest, Magyarország

* A közlemény a Magyar Tudományos Akadémia 187. közgyűlésén, 2016. május 4-én megtartott előadás szerkesztett változata.

Napjainkban az ismert vegyületek száma meghaladja a százmilliót (e közlemény írásakor az Amerikai Kémiai Társaság honlapjának folyamatosan működő számlálója (<https://www.cas.org/>) szerint számuk $1,21 \cdot 10^8$, de csak kis részüknek alakul úgy a sorsa, hogy hatóanyag váljék belőlük. A hatóanyagok száma az Európai Gyógyszerkönyv 8.7-es kiadásában 1151, tehát öt nagyságrenddel kevesebb, mint az ismert vegyületek.

Ennek legfőbb oka, hogy egy vegyületnek számos követelményt kell teljesítenie ahhoz, hogy hatóanyaggá váljon. A hatóanyaggá válás molekuláris sine qua non-ja egyrészt a célmolekulához kötődés szelektív és hatás-kiváltó képessége (farmakodinámiai követelmény), másrészt magához a célmolekulához való eljutás. Ez utóbbi, farmakokinetikai követelmény magában foglalja mind a vizes (vér, nyál, gyomor-, bélnedv, stb.), mind a lipoid biológiai közegekben (pl. központi idegrendszerben) való oldódást, valamint a különböző membránokon való áthatolást.

A sejtmembránok keresztmetszetükben korántsem egyenletes polaritásúak. Míg a membrán felszínén a negatív töltésű foszfát csoportok mellett gyakran előfordulnak permanensen kationos (pl. kolin), vagy pH-függő módon pozitív töltéssel rendelkező csoportok (ez utóbbiak valamilyen aminocsoportok) is, addig a membrán belsejében helyet foglaló hosszú szénláncok erősen hidrofób közeget alakítanak ki. A membrán egyes részeinek polaritása jól jellemezhető az ott uralkodó dielektromos állandó (relatív permittivitás) számértékével. Míg ez a membránok extra- vagy intracelluláris felszínén a vizes közegre jellemző 78-as érték körül van, addig a membrán belsejében akár 2-re is lecsökkenhet, ami megegyezik a legkevésbé poláros szerves oldószerek, köztük az alkánok és a dioxán dielektromos állandójával.

A hatóanyagok farmakokinetikai tulajdonságait, de magát a célmolekulához való kötődést is döntő mértékben befolyásolja azok ionizáltsági állapota. Míg a láz-, fájdalom-, és gyulladás-csökkentő, valamint vérlemezke-aggregációt gátló acetil-szalicilsav csak két fajta ionizáltsági állapotban fordulhat elő (töltésmentes sav vagy deprotonált anion), addig több protonálható csoporttal rendelkező molekulák esetében számos különböző mértékben protonált, így eltérő töltéssel rendelkező forma is előfordul.

Egyetlen protonálható csoporttal rendelkező molekulák esetén a sav-bázis tulajdonságokat egyértelműen jellemzi a molekula protonálódási makroállandója. Tíztes alapú

logaritmusának számértéke ($\log K$) ebben az esetben megegyezik a protonált forma disszociációs állandójának negatív tízes alapú logaritmusával (pK_s , pK_a). Általánosságban, ha L jelenti a molekula legbázikusabb formáját, valamint K_i és β_i az i -szer protonált forma keletkezését jellemző lépcsőzetes és kumulatív makroállandót, az összefüggések a következő alakot öltik:

$$LH_{i-1} + H^+ \rightleftharpoons LH_i$$

$$K_i = \frac{[LH_i]}{[LH_{i-1}][H^+]} \quad (1)$$

$$L + iH^+ \rightleftharpoons LH_i$$

$$\beta_i = \frac{[LH_i]}{[L][H^+]^i} = \prod_{j=1}^i K_j \quad (2)$$

Az egyszerűbb és általánosabb jelölés kedvéért a részecskék töltését a fenti egyenletekben a hidrogénion kivételével elhagytuk. A makroállandóknak csupán a felsorolása is táblázatos könyvek (illetve az utóbbi időben számítógépes adatbázisok) kötetét tölti meg¹⁻³ és a gyógyszerkémiai tankönyvek fontos, vagy éppen egyetlen táblázatos melléklete a hatóanyagok protonálódási állandóit tartalmazza.⁴

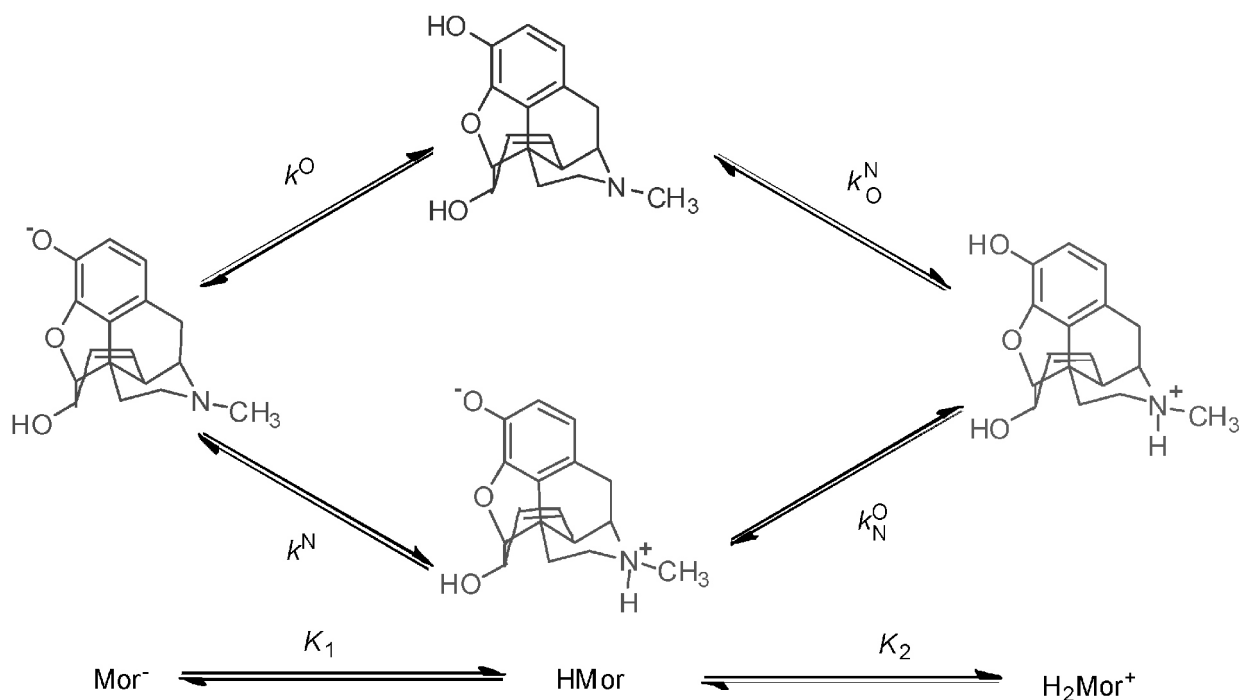
A makroállandók hasznosak, ha a különböző mértékben protonált részecskék koncentrációjának kiszámítása a cél a pH függvényében, vagy ha a molekula izoelektromos pontjának illetve átlagos töltésének meghatározása a feladat. Ugyanakkor, a makroállandók igen fontos korlátja, hogy a molekula egészét jellemzik, az egyedi funkciók csoportok bázicitásáról azonban nem nyújtanak információt. A kísérletileg meghatározott és publikált egyensúlyi állandók döntő többsége makroállandó, ezért a makro- (más néven makroszkopikus) jelző használata rendszerint el is marad.

Többcsoportos molekulák egyes funkciók csoportjainak sav-bázis tulajdonságai csoportállandókkal, mikro- állandókkal vagy szubmikroállandókkal jellemezhetők.⁵ Ezen szubmolekuláris szintű egyensúlyi állandókban hordozott szerkezeti információ a fenti sorrendben egyre részletesebb. A csoportállandók az egyes funkciók csoportok bázicitását tükrözik, de a molekula többi részének protonáltsági állapotát figyelmen kívül hagyják, és csak speciális esetekben alkalmazhatók.⁶ A mikroállandók (mikroszkopikus protonálódási állandók) az egyes funkciók csoportok bázicitását jellemzik a molekula összes többi csoportjának bizonyos, meghatározott protonáltsági állapotában.⁷ A szubmikro-állandók mikroállandón felüli információja az, hogy még a molekula konformációs (rotációs) állapotát is tükrözik.⁸

* e-mail: nosbel@hogyesz.sote.hu

Az 1. ábra az egyik legismertebb hatóanyag, a morfin mikroegyensúlyi sémáját mutatja be. A morfin a fájdalomcsillapító hatása mellett rendelkezik légzés- és köhögésgátló, pupilla-szűkítő, hipotonizáló, szorulás-keltő és euforizáló hatással is. Az ábrán látható a 4 mikrorészecske (a molekulának négyféle protonáltsági állapotú formája), a 4

mikroállandó (k^N , k^O , k^N_O , k^O_N) és a 2 lépcsőzetes makroállandó (K_1 , K_2). Az N és O indexek a nitrogén és oxigén atomok protonálódására utalnak. A k mikroállandó felső indexe az adott folyamatban protonálódó funkciós csoportot jelöli, az (esetleges) alsó index pedig a már protonált csoportot.



1. ábra. A morfin mikroegyensúlyi sémája.

A makro- és mikroállandók közötti kapcsolat kétféle csoportos molekulákra a következő:

$$\beta_1 = K_1 = k^N + k^O \quad (3)$$

$$\beta_2 = K_1 K_2 = k^N k^N_O = k^O k^O_N \quad (4)$$

Amint látható, az egyszerűen protonált forma (HMor) kétféle módon keletkezhet az anionból: a proton vagy a fenolat-, vagy az aminocsoportra kerül. Az azonos összetételű töltésmentes és ikerionos mikrorészecskéket protonáltsági izomereknek hívjuk. A protonálódási folyamatok a legtöbb oldószerben pillanatszerűen gyorsak, így a mikrorészecskék egymásba pillanatszerűen átalakulnak. Ezért a protonáltsági izomerek mindig együtt fordulnak elő az oldatban, és a jelenleg ismert elválasztástechnikai módszerekkel elkülöníthetetlenek. Tovább nehezíti meghatározásukat, hogy koncentráciarányuk a pH-tól független:

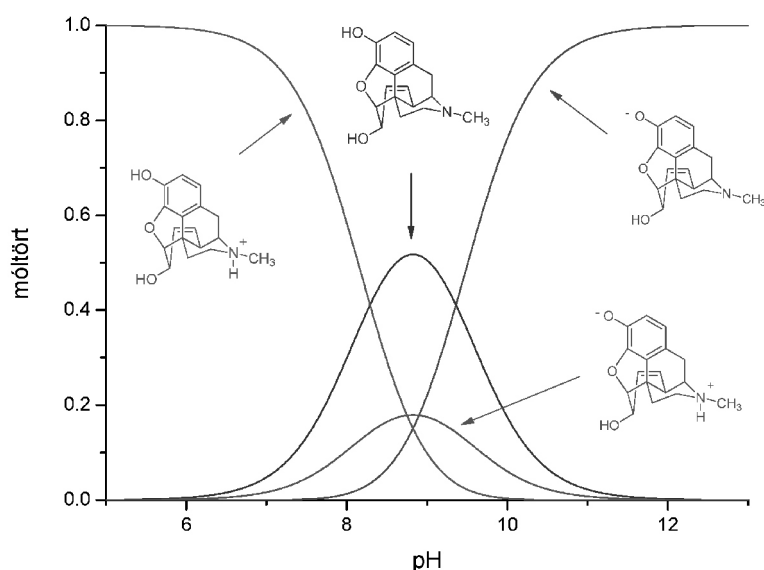
$$\frac{[\text{HMor}^+]}{[\text{HMor}^0]} = \frac{k^N [\text{Mor}^-] [\text{H}^+]}{k^O [\text{Mor}^-] [\text{H}^+]} = \frac{k^N}{k^O} \quad (5)$$

Ezért a protonáltsági izomerek individuális spektroszkópiai, kinetikai jellemzői közvetlenül nem tanulmányozhatók.⁵

Mivel a biomolekulák specifikus kölcsönhatásai a megfelelő finomszerkezetű (protonáltsági állapotú és konformációjú) mikroformáik révén valósulnak meg, és a specifikus biokémiai reakciókban nem mindig a domináns mikrorészecske a reaktív⁹⁻¹³, szükség van valamennyi mikrorészecske koncentrációjának kiszámítására, ami az összes mikroállandó meghatározását igényli. A mikrorészecskék koncentrációinak és protonálódási egyensúlyi állandóinak meghatározását 1986 óta definíciószerűen mikrospeciációnak nevezzük.¹⁴

A morfin részecske-eloszlása a 2. ábrán látható.¹⁵ Bármely pH-n a töltésmentes részecske koncentrációja 2,9-szerese az ikerionosénak.

A három protonálható csoporttal rendelkező molekulák (pl. a -laktám antibiotikum amoxicillin) esetén a mikro- részecskék száma 8, míg a négy csoportosak (pl. a Parkinson-kór terápiájában használt levodopa) már 16 mikrorészecskével rendelkeznek. Azonban bármennyi is a mikrorészecskék száma, ezek közül mindig csak egyetlen lesz töltésmentes, ennek protonáltsági izomerjei csak „bruttó semlegesek”, valójában különböző módokon ikerionos formák.



2. ábra. A morfin részecske-eloszlása

A molekulák töltése, és a töltés molekulán belüli eloszlása alapvetően meghatároz számos, a farmakokinetikai tulajdonságokkal összefüggő fizikai-kémiai paramétert, így a lipofilitást, oldhatóságot és a permeabilitást.

Lipofilitáson tágabb értelemben egy anyag zsírkedvelő jellegének mértékét, zsírszerű anyagokban való oldódási hajlamát értjük. Gyógyszermolekulák esetében a lipofilitás az egyik legfontosabb fizikai-kémiai tulajdonság, amely elsősorban a hatás farmakokinetikai fázisában játszik szerepet, és a membránpenetrációra való készséget jelzi.¹⁶⁻¹⁷

A membránpenetrációban résztvevő részecskék azonosítása a gyógyszerkutatás egyik legfontosabb általános kérdése. Egészen az utóbbi évekig az volt az uralkodó álláspont, hogy a molekulát a töltésmentes formája viszi át a membránon, és ez fordul elő a központi idegrendszerben. Ezzel a nézettel kapcsolatban azonban egyre több kétely is felmerült. Például, a H1 hisztamin-receptor antagonistáknak, különböző allergiák kezelésére használt vegyületek egyik mellékhatása az aluszékonyság, melynek feltétele a perifériásnak szánt hatóanyag bejutása a lipid központi idegrendszerbe. Annak érdekében, hogy ezt a mellékhatást kiküszöböljék, permanensen ikerionos szerkezetű vegyületeket is forgalomba hoztak, például az akrivasztint, cetirizint és több egyebet, de – a várakozásokkal ellentétben – ezeknél is fennmaradt ez a nem kívánt mellékhatás, ami annak bizonyítéka, hogy a hatóanyag a központi idegrendszerbe kerül.

Nagy csoportszámú molekulák (pl. a különböző fehérjehormonok és a napjainkban egyre inkább terjedő makromolekulás, bioszimiláris gyógyszerek) esetében pedig a töltésmentes forma koncentrációja gyakran nagyon alacsony, így nehezen képzelhető el, hogy csupán ez járul hozzá a membránpenetrációhoz.

Azt bebizonyítani, hogy melyik mikrorészecske hatol át a membránon, súlyos nehézségekbe ütközik, hiszen a protonáltsági izomerek – mint fentebb bemutattuk – mindig

együtt fordulnak elő koncentráció-arányuk állandó. Viszont megfelelő módszerekkel meg lehet azt határozni, hogy az egyes mikrorészecskék milyen mértékben járulnak hozzá a molekula adott pH-ra jellemző lipofilitásához.¹⁸

A lipofilitás számszerű jellemzésére a gyógyszerkémiai szerkezethatás-összefüggésekben az oktanol/víz megoszlási hányados logaritmus (log *P*) vált általánosan elfogadottá.¹⁹ Egy anyag megoszlási hányadosán két egymással nem elegyedő oldószerben, azonos molekuláris állapotban (protonáltság, asszociáció mértéke, tautomer formák) mért egyensúlyi koncentrációjának arányát értjük. Konvencionálisan a szerves fázisban mérhető koncentráció a számlálóban szerepel, így a megoszlási hányados minél nagyobb számérték, annál nagyobb lipofilitást jelöl. A megoszlás számos kromatográfiai és nagy teljesítőképességű osztályozó (high throughput screening) módszer elméleti hátterét is képezi.

Ionizálható vegyületek megoszlását jelentős mértékben befolyásolják az oldatban lévő egyéb ionok, melyek megszabják az oldat ionerősségét, és ionpárt képezhetnek a vegyület ionizált formájával/formáival.²⁰⁻²² Semleges molekulák megoszlási hányadosa a legtöbb megosztó rendszerben nagyságrendekkel nagyobb, mint ezen molekulák ionizált formáié.

Protikus molekuláknál az adott pH mellett meghatározható megoszlási hányados (disztribúciós koefficiens) kialakításában többféle részecskének van szerepe. E részecskék mindegyikének van saját, pH-független megoszlási hányadosa, melyek móltörtjükkel súlyozva adják az adott pH-n meghatározható megoszlási hányadost.

$$D = \sum x_i p_i \quad (6)$$

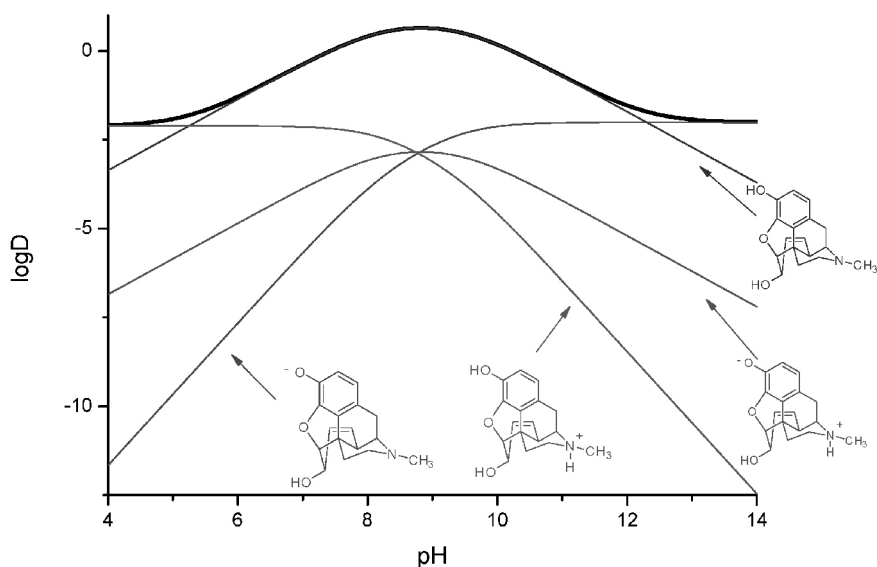
ahol x_i az egyes mikrorészecskék relatív koncentrációja a vizes fázisban, p_i pedig azok megoszlási hányadosa. A látszólagos megoszlási hányados pH-függése (a lipofilitás-pH profil)

nélkülözhetetlen a gyógyszer-molekulák szerkezetbeni sorsának megértéséhez. A lipofilitás-pH profil ismerete hasznos a gyógyszeranalitikában, valamint növényi anyagok extrakciójában is, a pH optimalásához. Egyértékű savak és bázisok esetén a disztribúciós hányados abban a pH-tartományban maximális, ahol a töltésmentes forma koncentrációja meghaladja az ionos formáét. Ikerionos vegyületek lipofilitás profilja mutathat maximumot és minimumot is az ikerionos forma lipofilitásától és a protonáltsági izomerek relatív koncentrációjától függően.²³

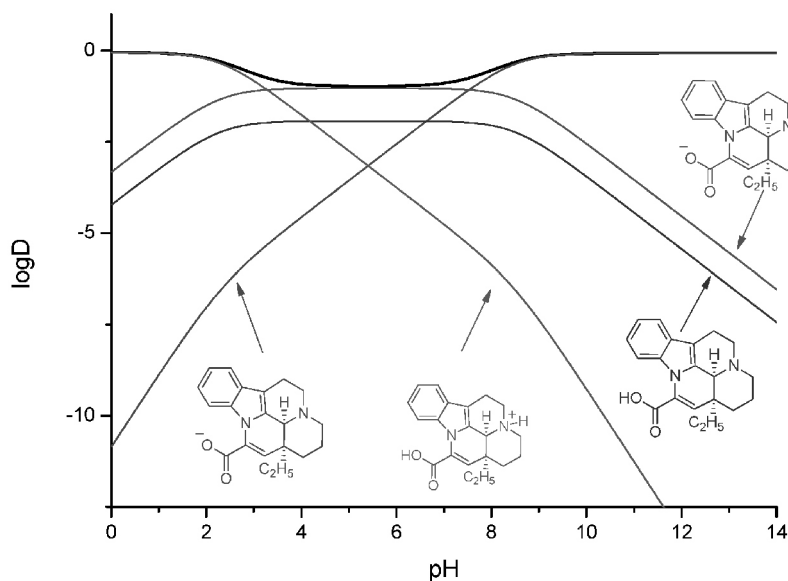
A 3. ábra a morfin lipofilitás-pH profilját mutatja be vastag, fekete vonallal, amely alatt különböző színekkel az egyes mikrorészecskék hozzájárulása látható.¹⁵ A töltésmentes részecske koncentrációja 2,9-szerese az ikerionosénak, mikroszkopikus lipofilitása 1070-szerese, így hozzájárulása

a morfin molekula szerves fázisba (membránba) való átviteléhez 3090-szeresen haladja meg az ikerionosét. Viszont savas, 5,3-nál alacsonyabb pH-jú közegben (így a gyomorban is) már a kationos forma hozzájárulása a meghatározó a lipofilitáshoz. Az anionos forma csak igen lúgos közegben, 12,3-nél magasabb pH-nál jut domináns pozícióba.

Az agyi vérkeringés-fokozó vinpocetin, a kis télizöld meténgből (*Vinca minor*) kinyerhető vinkamin félszintetikus származéka egy pentaciklusos eburnánvázat tartalmazó alkaloid. Fő metabolitja a cisz-apovinkaminsav, amelynek lipofilitás-pH profilja a 4. ábrán látható.²⁴ Az U-alakú profil a morfinnal ellentétben minimumot mutat az izoelektromos pont környékén.



3. ábra. A morfin lipofilitás-pH profilja



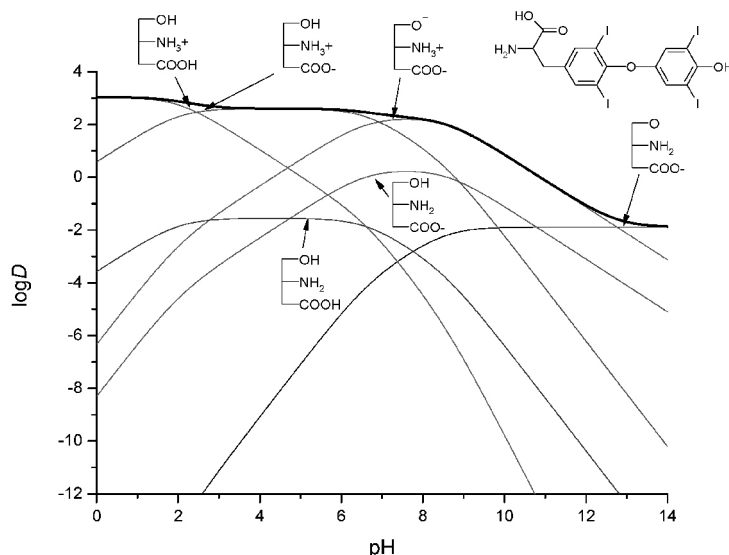
4. ábra. A cisz-apovinkaminsav lipofilitás-pH profilja

Bár a töltésmentes protonáltsági izomer 30 900-szor lipofilebb, mint az ikerionos, az utóbbi 245 000-szer gyakrabban fordul elő az oldatban, így végül hozzájárulása a látszólagos megoszlási hányadoshoz 7,9-szer meghaladja a töltésmentes formáét.

A pajzsmirigy egyik hormonja, a tiroxin szerepet játszik az agy fejlődésében, hatására fokozódik a szív működés, légzés és a metabolikus aktivitás. A molekula már három protonálható csoporttal rendelkezik. A hat legnagyobb

koncentrációban előforduló mikrorészecskéjének hozzájárulása a lipofilitás-pH profilhoz az 5. ábrán látható.²⁵

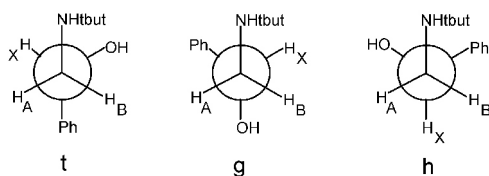
A molekula lipofilitását alapvetően a jóddal szubsztituált benzolgyűrűk határozzák meg, ezért a töltésmentes részecske mindössze 2,4-szer lipofilebb, mint ikerionos izomerje. Mivel azonban az ikerionos részecske koncentrációja 35 000-szerese a töltésmentesének, a molekula szerves fázisba jutásához 14 500 : 1 arányban járulnak hozzá az ikerionos ill. töltésmentes részecskék.



5. ábra. A tiroxin lipofilitás-pH profilja

A gyógyszerek membránpenetrációját azonban nemcsak az ionizáltsági, hanem a konformációs állapot is befolyásolja. A konformer-specifikus megoszlási hányadosok meghatározásának igénye az irodalomban már 1970-ben megjelent, de megfelelő összefüggések és kiértékelő módszerek hiányában 35 éven át nem valósult meg.²⁶ Az első konformer-specifikus megoszlási hányadosokat oktanol/víz rendszerben az amfetaminra és az antiasztmatikus hatású, de egyben izomtömeg-fokozóként doppingszernek is minősülő klenbuterolra határozták meg.²⁷

A konformer-specifikus megoszlási hányadosok meghatározását megnehezítette, hogy az egyes forgási izomerek mindössze nagyjából 10^{-9} sec egyedi élettartamúak, és egymástól elválaszthatatlanok. A klenbuterol rotamerjeit a 6. ábra mutatja.



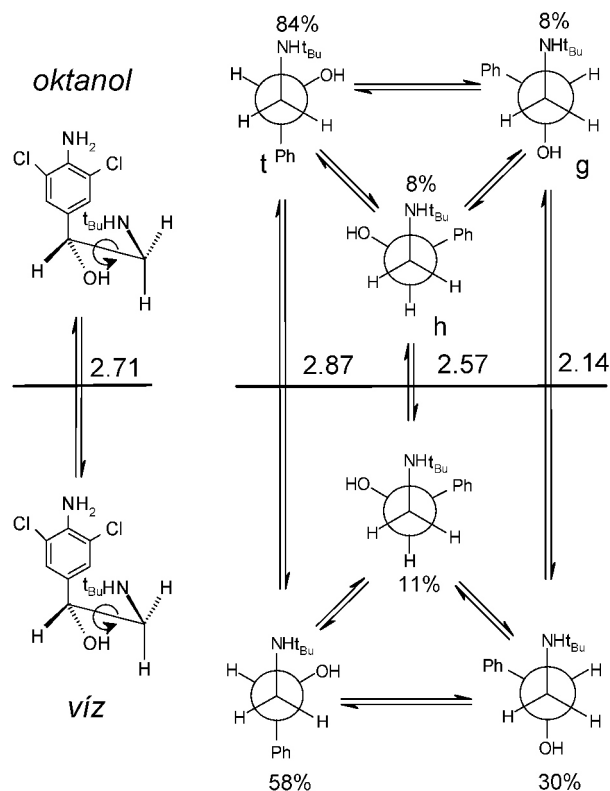
6. ábra. A klenbuterol rotamerjei.

Az aminosavak rotamerjeinek Martin-féle jelölésmódja szerint²⁸ *t* jelet kap az a rotamer, amelyben a két legnagyobb térkitöltésű csoport, a karboxilát és az R csoport transz

(antiperiplanaris) térállású. A *g* és *h* rotamerekben ezek a csoportok gauche (szinklinális) helyzetűek. A *h* rotamer a három nagy térkitöltésű csoportot, illetve a három hidrogént egymás közvetlen szomszédságában tartalmazza, így ez a konformer a szterikusan legkedvezőtlenebb elrendeződésű (hindered).

A klenbuterolnak és rotamerjeinek megoszlási sémája a log *P* értékekkel a 7. ábrán látható.

A nagy térkitöltésű NHtbut és fenil csoportok taszítása következtében mindkét fázisban a *t* rotamer dominál. A konformer-specifikus megoszlási hányadosok nagy különbségeket mutatnak (*t* rotamer 740, *g* rotamer 140). A legnagyobb *p* érték a *t* rotamerhez tartozik, mivel a fenil csoport jól hozzáférhető a szolvatáló oktanolmolekulák számára. Itt a két poláris csoport egymás közelében helyezkedik el, így lehetőségük van hidrogén-híd kötés kialakítására. Ez az intramolekuláris kölcsönhatás kedvezőtlenül hat a molekula hidratálódására, elősegítve ezzel az apoláris szolvatációt. A legalacsonyabb megoszlási hányados a *g* rotamer-hez tartozik, mert ebben a víz jól tudja szolvatálni az egyedül álló hidroxilcsoportot. A membránba való belépéshez a klenbuterol *t* konformerje a kedvező forma, míg a membránból való kilépéshez a *g* konformer. Ezek az első rotamer-specifikus megoszlási hányadosok, és az első kísérleti evidencia arra, hogy egy molekula különböző konformációs állapotban lép be a membránba illetve lép ki a membránból.



7. ábra. A klenbuterol és rotamerjeinek megoszlási sémája a rotamerek százalékos eloszlásával és a klenbuterol egészének, valamint az egyes rotamerek megoszlási hányadosának a log értékeivel.

A fentiekből az alábbi két fontos következtetést lehet levonni:

1) A különböző ionizáltságú állapotban lévő részecskék közül a hatóanyagot dominánsan az víz át a membránon, melynek pH-függő koncentrációja és egyedi lipofilitása a legnagyobb szorzatot adja. Ez pH-tartományonként más-más részecske lehet, és nem feltétlenül a töltésmentes részecske.

2) A membránba preferáltan belépő és onnan kilépő részecskék jellemzően nem azonosak.

Köszönetnyilvánítás: A jelen dolgozat alapját képező munkákat támogatták a TÁMOP 4.2.1.B-09/1/KMR és OTKA T 73804 pályázatok.

Hivatkozások

- Sillén, L. G.; Martell, A. E. Stability constants of metal-ion complexes. Vol. I. **1964**, Vol. II. **1971**.
- Smith, R. M.; Martell, A. E. Critical stability constants II., IV. Plenum, New York, London, **1975**, **1976**.
- Serjeant, E. P.; Dempsey, B. Ionisation constants of organic acids in aqueous solution. Pergamon, Oxford, **1979**.
- Wilson and Gisvold's Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. 9th edition. J. B. Lippincott Company, Philadelphia. **1991**, 877-881.
- Noszál, B. In Burger, K. (ed.), Biocoordination chemistry: coordination equilibria in biologically active systems. Ellis Horwood, Chichester. **1990**, 18-55.
- Noszál, B. *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 4104-4110. <https://doi.org/10.1021/j100408a053>
- Bjerrum, N. Z. *Phys. Chem.* **1923**, 106, 219-242.
- Kraszni, M.; Kökösi, J.; Noszál, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **2002**, 914-917. <https://doi.org/10.1039/b200846g>
- Noszál, B.; Scheller-Krattiger, V.; Martin, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1078-1081. <https://doi.org/10.1021/ja00368a027>
- Noszál, B.; Rabenstein, D. L. *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 4761-4765. <https://doi.org/10.1021/j100165a031>
- Szakács, Z.; Noszál, B. *Electrophoresis*, **2006**, 27, 3399-3409. <https://doi.org/10.1002/elps.200600128>
- Orgován, G.; Tihanyi, K.; Noszál, B. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2009**, 50, 718-723. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.05.036>
- Tóth, G.; Baska, F.; Schretner, A.; Rácz, Á.; Noszál, B. *Eur. Biophys. J.* **2013**, 42, 721-730. <https://doi.org/10.1007/s00249-013-0921-1>
- Noszál, B. *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 6345-6349. <https://doi.org/10.1021/j100281a056>
- Mazák, K.; Noszál, B. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, 45, 205-210. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.11.007>
- Pliska, V.; Testa, B.; van de Waterbeemd, H. (ed). Lipophilicity in Drug Action And Toxicology. VCH publishers, Weinheim, **1996**.
- Testa, B.; van de Waterbeemd, H.; Folkers, G.; Guy R. (ed). Pharmacokinetic Optimization in Drug Research. WILEY-VCH publishers, Zürich **2001**.
- Mazák, K.; Noszál, B. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, 62, 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.05.017>
- Hansch, C.; Wermuth, C.G.; Koga, N.; König, H. (ed.), Medicinal chemistry for the 21st century, Metcalf Blackwell, Oxford, **1994**.
- Takács-Novák, K.; Szász, Gy. *Pharm. Res.* **1999**, 16, 1633-1638. <https://doi.org/10.1023/A:1018977225919>
- Bouchard, G.; Carrupt, P.; Testa, B.; Gobry, V.; Girault, H. *Pharm. Res.* **2001**, 18, 702-708. <https://doi.org/10.1023/A:1011001914685>
- Reymond, F.; Gobry, V.; Bouchard, G.; Girault, H.; in Testa, B.; van de Waterbeemd, H.; Folkers, G.; Guy R. (ed), Pharmacokinetic Optimization in Drug Research. WILEY-VCH publishers, Zürich, **2001**, 327-349. <https://doi.org/10.1002/9783906390437.ch19>
- Pagliara, A.; Carrupt, P.; Caron, G.; Gaillard, P.; Testa, B. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3385-3400. <https://doi.org/10.1021/cr9601019>
- Mazák, K.; Noszál, B. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 6942-6947. <https://doi.org/10.1021/jm3007992>
- Mazák, K.; Tóth, G.; Kökösi, J.; Noszál, B. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, 47, 921-925. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.09.009>
- Noszál, B.; Kraszni, M. *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 1066-1068. <https://doi.org/10.1021/jp013823z>
- Kraszni, M.; Bányai, I.; Noszál, B. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2241-2245. <https://doi.org/10.1021/jm030767c>
- Martin, R. B.; Mathur, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1065. <https://doi.org/10.1021/ja01083a023>

Partition and membrane-penetration as a function of ionization state

Membrane penetration and other partitions of bio- and drug molecules in living systems are controlled by a few molecular properties, such as their state of ionization, and the concomitant physico-chemical parameters. The eminent ones of these parameters are species-specific basicity and lipophilicity.

Physico-chemical properties can be characterized at different levels. Macroscopic parameters are the most widespread ones, but they only characterize the molecule as a whole, offering no insight into submolecular (site-specific or moiety-specific) processes and interactions. For site-specific information, one must determine submolecular species-specific parameters, which can be defined at the so-called microscopic or submicroscopic level. The microscopic description specifies both the site of protonation and the protonation states of all functional sites in a molecule. The submicroscopic description provides even more detail, defining the rotational or conformational status of a given species during a physico-chemical process.

The acid-base properties of a molecule are among the most fundamental ones for drug action. However, they are often overlooked in drug design unless it has been established that a certain ionization state is required for activity. However, apart from the preference for a certain ionization state for the pharmacodynamic activity, all pharmacokinetic properties, namely absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity are influenced by the ionization state (the charge and its intramolecular distribution) under varying pH conditions. This actually means that pharmacodynamically active drug candidate molecules with unfavourable pharmacokinetic properties cannot even reach their intended target molecule. Consideration of acid-base properties in conjunction with other molecular properties is of great significance and has the potential to be used to further improve the efficiency of drug discovery. Acid-base properties also play a very significant role in the formulation of a drug substance for both oral and intravenous dosage forms.

The isomeric forms of protonation microspecies are coexisting ones: they always occur in the presence of each other, due to their fast, continuous interconversion (Fig.1). They therefore produce composite analytical signals; however they act individually in structure-controlled, specific biochemical processes.

The aim of microspeciation is to determine the concentrations of microspecies at any pH value. The determination of microconstants allows the construction of microspecies distribution diagrams. These diagrams characterize the relative concentration of microspecies over a wide pH interval (Fig.2).

Lipophilicity is a molecular property of immense importance in pharmacy, bio-, and medicinal chemistry, expressing the affinity of the molecule for a lipophilic environment. In order to quantify lipophilicity, the commonly accepted parameter is $\log P$, the logarithm of the partition coefficient, the concentration ratio of a solute present in a single electrical state and in equilibrium between two immiscible solvents.

The organic solvent of choice is usually octanol. When more than one electrical species are present in solution, the observed

ratio of concentrations is the distribution coefficient, which takes into account the intrinsic species-specific lipophilicity of the various electrical species present, and their mole fractions in the aqueous phase.

The lipophilicity of ionizable drugs and solutes has been underrepresented in the literature, and the role of charged microspecies in membrane penetration processes has been underestimated until recently, due mainly to the lack of reliable methods to determine the partition coefficients of the ionic forms. This is especially true for ionization/protonation isomers, such as the zwitterionic and non-charged forms of amphoteric compounds.

Our recent studies enabled the determination of previously inaccessible species-specific partition coefficients for coexisting, inseparable protonation isomers. This thorough insight provides explanation why some drugs unexpectedly get into the central nervous system and sheds some light on the submolecular mechanism of pharmacokinetic processes.

The contribution of the various ionic forms to the overall partition can now be quantified and represented on the lipophilicity-pH profile, exemplified here on morphine, *cis*-apovincaminic acid and thyroxine.

For morphine, the (in)famous opiate alkaloid, in addition to the much higher lipophilicity of the non-charged form, there are approximately three times as many non-charged microspecies than zwitterionic ones, irrespective of the pH, ensuring that the contribution of the non-charged form to the overall lipophilicity is the dominant factor (Fig.3).

Vinpocetine is a valuable cardiovascular agent in cerebral insufficiencies. Its hydrolysis product, *cis*-apovincaminic acid, represents an example for ampholytes, in which the zwitterionic form occurs in several orders of magnitude higher concentration than its non-charged protonation isomer. The contribution of the zwitterionic microspecies of *cis*-apovincaminic acid is about 8 times more important, than that of the non-charged form to passive membrane-penetration and other lipophilicity-related processes (Fig.4).

The overwhelming dominance of the zwitterionic form of thyroxine, the vitally important thyroid hormone, ensures that its contribution to the overall lipophilicity exceeds 14,500 times that of the non-charged one (Fig.5).

As a result of our studies, there is clear-cut evidence that passive diffusion into lipophilic media is not necessarily predominated by the non-charged species, contrary to the widespread misbelief.

The first experimentally determined conformer-specific partition coefficients showed that conformers are greatly different in partition properties. The partition properties of the clenbuterol conformers (Fig.6) could be interpreted in terms of intramolecular interactions between the vicinal polar sites and the solvent-accessibility of the groups. The conformers can be put into order of their membrane-influx and -outflow propensities (Fig.7).

Pallos László (1929-2016) a magyarországi gyógyszerkutatás meghatározó szaktekintélye.

SIMIG Gyula*



Pallos László 1929. július 27-én született Budapesten. Édesapja középiskolai tanár, édesanyja tanítónő. Elemi iskolai tanulmányait Pestújhelyen végezte, majd a budapesti Piarista Gimnáziumban tanult, ahol 1947-ben kitűnő eredménnyel érettségizett. Országos latinversenyt is nyert.

1947-től a Budapesti Műszaki Egyetem Vegyészmérnöki Karának hallgatója, ahol 1951-ben okleveles vegyészmérnöki diplomát szerzett. Már 1950-ben, harmadik egyetemi évének végén, meghívást kapott a Zemplén Géza professzor által vezetett Szerves Kémia Tanszékre, ahol a flavonoidok kutatásába kapcsolódott be, amelyet diplomája megszerzése után, tanársegédként, 1960-ig folytatott. Munkája során számos, növényekből izolált flavon, izoflavon és auron származék, valamint más oxigéntartalmú heterociklusos vegyület szerkezetének felderítését és szintézisét oldotta meg. Eredményeinek jelentős részét a *Chemische Berichte*-ben megjelent cikkekben publikálta. Kutatásainak nemzetközi jelentőségét mutatja a Springer által kiadott „Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe (Progress in the Chemistry of Organic Natural Products)” sorozat 25. kötetében, 1967-ben megjelent, „Natürlich vorkommende Auronglykoside“ című fejezet, amelyet Farkas Loránddal közösen írt. Eközben, az intenzív kutatómunka mellett, a nappali és az esti tagozaton oktatott.

1960. május 1-én a BME Szerves Kémia Tanszékéről az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyárba (EGYT, 1985 óta: EGIS Gyógyszergyár) ment, ahol az új szintetikus kémiai kutatólaboratórium vezetője lett. Ebben az időben indult gyors fejlődésnek az EGYT kémiai kutatása. Munkatársaival 1976-ig tíz jelentős gyógyszerhatóanyag gyártó eljárását dolgozták ki, amelyek közül többet ma is forgalmaznak. Ezek közül is

kiemelendő a Dopegyt® hatóanyagára, a vérnyomáscsökkentő metildopára kidolgozott szabadalmilag független eljárás és gyártástechnológia, amelyet mind a mai napig alkalmaznak. Voltak olyan évek, amikor a gyártott mennyiség meghaladta az 500 tonnát. Ugyancsak mindmáig jelentősek a központi idegrendszerre ható fentiazinokra, a levomepromazine (Tiscerin®) és a chlorpromazine (Hibernal®) hatóanyagra kidolgozott gyártó eljárások.

A legjelentősebb szakmai sikert a bencyclane molekula felfedezése és a piacig történő fejlesztése hozta Pallos László számára. A bencyclane egy új típusú, spazmolitikus hatású molekula (simaizom görcsoldó hatása mellett vazodilatátor aktivitással is rendelkezik), amelyet 1963-ban szabadalmaztattak és már 1967-ben forgalomba került, Halidor® néven. Ennek az originalitásnak az árbevétele – valamennyi magyar originális gyógyszert figyelembe véve – sokáig a legmagasabb volt. 10 évvel a bevezetése után már 50 országba exportálta a vállalat.



Rövid pihenő munka közben egy csésze teával

* e-mail: simig@freemail.hu

Pallos László 1976-1979 között a Gyógynövénykutató Intézet tudományos igazgatóhelyettese volt. 1979 tavaszán, amikor az EGYT igazgatósága úgy döntött, hogy a kutatást szakigazgatóság rangjára emeli, visszatért az EGYT-be és ettől kezdve, egészen 1989-ben történt nyugdíjba vonulásáig, kutatási igazgatóként vezette a kutatási és fejlesztési tevékenységet. A visszaszoruló növényvédelmi és állategészségügyi kutatásokkal szemben a humán gyógyszerek kutatására koncentrált. Kiválóan koordinálta a gyógyszerfejlesztés interdiszciplináris – kémiai, farmakológiai és klinikai – szervezeti egységeit, korszerű kutatási feltételek kialakítására törekedett. Létrehozta az Önálló Szerkezetkutatási Osztályt, amelyben az ország első szupravezető mágnessel működő, számítógép-vezérelt 250 MHz-es FT-NMR készüléke és az ugyancsak első hazai FT-IR spektrométer segítette a kémiai kutató munkát. A kor szakmai igényeinek megfelelően alakította át a farmakológiai és a klinikai kutató-fejlesztő egységeket is. Igazgatóságának 10 éve alatt öt preklinikai dosszié készült el, öt vegyület került humán fázis I. klinikai vizsgálatra, kettő fejlesztése folytatódott humán fázis II. teszteken is. Sikerrel zárult az allergia ellen ható setastine (EGYT-2062) humán fázis III. vizsgálata és így a molekula - Loderix® márkanévvel - 1986-ban forgalomba került. A Pallos László vezette kutatás az originális kutatás mellett jelentős energiát fordított a világpiacra sikeres, eljárás-szabadalommal védett gyógyszerhatóanyagok új, szabadalmilag független, gyártó eljárásainak kidolgozására. Ebből a munkából az EGIS számos, jelentős gazdasági sikert eredményező terméke származott, pl. a Tensiomin® (captopril), a Hotemin® (piroxicam), a Paxirasol® (bromhexine) és a Cordaflex® (nifedipine).

Az EGIS kutatása Pallos László vezetésével, szorosan együttműködött az ország szinte valamennyi, a gyógyszerkutatás egyes területein értékes tudással rendelkező egyetemi és akadémiai intézetével, amint ezt számos szabadalom és tudományos publikáció szerzői köre is mutatja. Munkássága nagymértékben hozzájárult ahhoz, hogy a rendszerváltás után az EGIS Gyógyszergyár kutatás-fejlesztése sikeresen nézett szembe az új kihívásokkal.

Pallos László munkája révén nem csak a magyar gyógyszeripar, hanem a tudományos és az egyetemi élet kiemelkedő személyiségévé is vált. 1965-ben megszerezte a kémiai tudományok kandidátusa fokozatot és műszaki doktorává avatták, majd 1979-ben a kémiai tudomány doktora lett. 1975-ben címzetes egyetemi docensi, majd 1981-ben címzetes egyetemi tanári kinevezést kapott. Közel 100 tudományos közlemény (köztük néhány könyvfejezet) és 80 szabadalom szerzője. A Kiváló Feltaláló kitüntetés arany fokozatát háromszor nyerte el.

Pályafutása során számos más elismerésben is részesült. 1985-ben, munkatársaival (Budai Zoltán, Erdélyiné Petőcz Lujza, Kenderfi József és Mészáros Róbert) együtt az "Új, eredeti magyar gyógyszerek - elsősorban a Halidor® - kutatása, gyártmányfejlesztése és értékesítése terén végzett munkásságáért" Állami Díjjal tüntették ki. A MTA Kémiai tudományok osztálya 2000-ben Novicardin Díjjal, a Magyar

Kémikusok Egyesülete 2001-ben Preisich Miklós Díjjal ismerte el tevékenységét.



Munkamegbeszélés a laboratóriumban

Pallos László a tudományos és szakmai közélet aktív szereplője volt, nyugdíjba vonulása után is. Sok éven át tevékenykedett a Magyar Tudományos Akadémia különféle bizottságaiban és munkabizottságaiban, a Flavonoid Munkabizottságnak 1993-ig az elnöke is volt. A European Federation for Medicinal Chemistry vezetőségi tagjaként 1985 és 1995 között azon dolgozott, hogy a magyar gyógyszerkutatást nemzetközileg ismertté, elismertté tegye. Tevékenységének köszönhető, hogy 1988-ban a „Xth International Symposium on Medicinal Chemistry” konferenciát Budapesten tartották, amely sok magyar kutató számára lehetővé tette a nemzetközi bemutatkozást. Több éven át felügyelőbizottsági tagként működött a Gyógynövénykutató Intézetben és a ComGenex céghez is meghívták e feladatkör ellátására. A rá jellemző lelkiismeretességgel, és hozzáértéssel vett részt e testületek munkájában.

Pallos László a Magyar Kémikusok Egyesületének elnökségi tagja, 1996-2002 között elnökhelyettese és a Szerves- és Gyógyszerkémiai Szakosztályának elnöke volt. Fontos szerepe volt az egyesületi rendezvények, különösen a két évente tartott vegyészkonferenciák megszervezésében.

2009. szeptember 28-án az MTA Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Munkabizottság ülésén Pallos László professzor több évtizedes magas szintű, gyakorlatban is megvalósított kutatási eredményeinek és tudománysszervező tevékenységének elismeréseként „Magyar Gyógyszerkutatásért” díjban részesült. 2011-ben a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen gyémántdiplomát kapott.

Kutatómunkája és gyárigazgatói tevékenysége mellett családfőként példamutatóan vett részt a háztartási teendőkben és nyolc gyermekük felnevelésében, szükség szerint a 26 unoka és 16 dédunoka felügyeletében.



"Szűk" családi körben

Széleskörűen művelt, a művészetek iránt érdeklődő, nyitott személyiség volt. Sokat olvasott szépirodalmat, nagyon szerette a klasszikus zenét, feleségével gyakran jártak hangversenyekre, operába, moziba. Arra is talált időt, hogy rengeteg hivatalos és családi elfoglaltsága mellett feleségével közösen, fő kedvtelésével, a filatéliával is nagy szakértelemmel, türelemmel és alaposággal foglalkozzon. Nem lett hűtlen az Alma Materhez: Amikor nyugdíjba vonulását követően ideje jutott rá, az egyháznak visszaadott krisztinavárosi Szent Gellért katolikus iskola újjászervezésében, fő képviselőtestületi tagként rengeteget dolgozott, adományokat gyűjtött, oktatási, laboratóriumi felszereléseket szerzett, oktatókat toborzott.

Pallos László szakmai elkötelezettsége, a közösségért végzett munkája, munkatársaihoz való viszonya, kollegialitása mindannyiunk számára példamutató. Két évtizeddel nyugdíjba vonulása után is a szerves- és gyógyszerkémiai, gyógyszerfejlesztéssel foglalkozók körének meghatározó személyisége maradt mindaddig, amíg egészségi állapota megengedte. Nagyon hiányzott, amikor az utóbbi években többé már nem találkozhattunk vele a Magyar Kémikusok Egyesületének Szerves- és Gyógyszerkémiai Szakosztályának ülésein, vagy az EGIS nyugdíjas találkozóin. Szeretettreméltó, kedves, barátságos, segítőkész, jószívű, mindig vidám személyiségének emlékét sokan megőrizték, mindannyian, akik tiszteltük és szerettük.

Dr. Pallos László fontosabb tudományos közleményei:

Zemplén I. G., Mester L., Pallos L.: Partial acetylation of fisetol and of -hydroxyphloroaceto-phenone. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1955**, 8, 133-138.

Zemplén I. G., Mester L., Pallos L.: Auron glycosides. I. The synthesis of sulfurein. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1957**, 12, 259-263.

Zemplén I. G., Mester L., Pallos L.: Partial acylation of fisetol and -hydroxyphloroaceto-phenone II. Mesylation. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1957**, 13, 99-101.

Farkas L., Major Á., Pallos L., Várady J.: Acylation of active methylene groups. II. Synthesis of pseudobaptigenin and formononetin and some related isoflavones. *Chemische Berichte* **1958**, 91, 2858-2861.

Farkas L.; Major Á.; Pallos L., Várady J.: A new synthesis of isoflavones. *Periodica Polytech.* **1958**, 2, 231-234.

Farkas L., Pallos L.: Final proof of structure and synthesis of coreopsin. *Chemische Berichte* **1959**, 92, 1263-1265.

Farkas L., Pallos L., Paál Z.: Synthesis and final structure determination of sulfurein. *Chemische Berichte* **1959**, 92, 2847-2850.

Farkas L., Pallos L.: Synthesis of palasitrin, a glucoside of *Butea frondosa*. *Chemische Berichte* **1960**, 93, 1272-1273.

Farkas L., Pallos L.: Natural polyhydroxybenzalcoumaranones (aurones) and their glucosides. *Periodica Polytech.* **1960**, 4, 73-76.

Farkas L., Pallos L., Hidasi Gy.: Synthesis of cernuoside and aureusidine. *Chemische Berichte* **1961**, 94, 2221-2224.

Farkas L., Nógrádi M., Pallos L.: Correct structure and synthesis of rengasine. *Tetrahedron Letters* **1963**, 28, 1999-2000.

Farkas L., Pallos L.: Aurones and their glucosides. V. Synthesis of natural aurone glucosides. *Periodica Polytech.* **1964**, 8, 183-189.

Farkas L., Nógrádi M., Pallos L.: Aurone and anrone glucosides. VI. The final elucidation of the constitution and the synthesis of rengasin. *Chemische Berichte* **1964**, 97, 1044-1046.

Farkas L., Pallos L.: Aurones and aurone glucosides. VII. *Planta Medica* **1964**, 12, 296-306.

Farkas L., Pallos L., Nógrádi M.: Aurones and aurone glycosides. VIII. Synthesis of maritimein, a glycoside of *Coreopsis maritima*. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1965**, 71, 270-2.

Farkas L., Pallos L., Nógrádi M.: Aurones and aurone glycosides. IX. New synthesis of leptosine. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1965**, 44, 341-343.

Farkas L., Pallos L.: Aurones and aurone glycosides. X. Synthesis and definite structure proof of bractein, a glucoside from *Helichrysum bracteatum*. *Chemische Berichte* **1965**, 98, 2930-2932.

Farkas L., Pallos L.: Naturally occurring aurone glycosides. *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe* **1967**, 25, 150-174.

Farkas L., Berényi E., Pallos L.: Aurones and aurone glucosides. XI. Synthesis of hispidol and its glucosides. *Tetrahedron* **1968**, 24, 4213-4216.

Benkó P., Pallos L., Ördögh F., Kiss J.: Formamidine derivatives of anthelmintic effect. (Preliminary report). *Acta Pharmaceutica Hungarica* **1968**, 38, 219-222.

Bánfi D., Volford J., Pallos L., Zólyomi G.: Labeling of 1-benzyl-1-(3-dimethylaminopropoxy)cycloheptane fumarate (active substance of the drug Halidor) with carbon-14 isotope. *Journal of Labelled Compounds* **1971**, 7, 62-68.

Benkó P., Pallos L.: New derivatives of pyridylformimino ether. *Journal für Praktische Chemie (Leipzig)* **1971**, 313, 179-186.

Wagner H., Aurnhammer G., Danninger H., Seligmann O., Pallos L., Farkas L.: Synthesis of glucuronides in the flavonoid series. IV. Synthesis of chrysin-7- -D-glucopyranuronide, -7- -D-neohesperidoside, and -7- -D-rutinoside. *Chemische Berichte* **1972**, 105, 257-261.

Benkó P., Pallos L.: New derivative of pyridylformimino ether. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1972**, 78, 111-114.

Pallos L., Budai, Z., Zólyomi G.: Basic ethers of 1-substituted cycloalkanols. 1. *Arzneimittel-Forschung* **1972**, 22, 1502-1505.

Pallos L., Budai, Z., Zólyomi G.: Basic ethers of 1-substituted cycloalkanols. 2. *Arzneimittel-Forschung* **1972**, 22, 1505-1509.

Benkó P., Pallos L.: Pyridylformamidine derivatives. *Journal für Praktische Chemie (Leipzig)* **1972**, 314, 627-635.

Benkó P., Pallos L.: N-Naphthylformimidic esters. *Journal für Praktische Chemie (Leipzig)* **1972**, 314, 636-638.

Benkó P., Pallos L.: Naphthylformamides. *Journal für Praktische Chemie (Leipzig)* **1972**, 314, 639-645.

Engler J., Pallos L.: Synthesis of carbon-14 labeled 1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-2-aminopropane hydrochloride (chlorphentermine, Desopimon). *Journal of Labelled Compounds* **1973**, 9, 81-85.

Messmer A., Hajós Gy., Benkó P., Pallos L.: Novel crystalline tetrazolo-azido isomer pair. Pyrido[2,3-e]tetrazolo[5,1-c]-as-triazine and 3-azidopyrido[2,3-e]-as-triazine. Synthesis of tetrazolo[5,1-c]benzo-as-triazine and pyrido[2,3-e]-s-triazolo[3,4-c]-as-triazine. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1973**, 10, 575-578.

Bánfi D., Zólyomi G., Pallos L.: Labeling of 1-benzyl-1-(3'-dimethylaminopropoxy)-cycloheptane fumarate with tritium. *Journal of Labelled Compounds* **1973**, 9, 667-676.

Pribék F., Benkó P., Pallos L.: Preparation of 1-[p-(-diethylaminoethoxy)phenyl]-1,2-diphenyl-2-chloro ethylene containing cis-trans isomers in variable proportions. *Acta Pharmaceutica Hungarica* **1974**, 44, 58-63.

Messmer A., Hajós Gy., Benkó P., Pallos L.: Synthesis of a tetrazolo-azido isomer pair isolated in crystalline form. Synthesis of pyrido[2,3-e]tetrazolo[5,1-c]-as-triazine, 3-azidopyrido[2,3-3]-as-triazine, tetrazolo[5,1-c]benzo-as-triazine, and pyrido[2,3-e]-5-triazolo[3,4-c]-as-triazine. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1974**, 80, 527-530.

Benkó P., Messmer A., Gelléri A., Pallos L.: Condensed as-triazines. I. Synthesis of 3-substituted pyrido[3,4-e]-as-triazines. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1976**, 90, 285-299.

Gelléri A., Messmer A., Benkó P., Pallos L.: Condensed as-triazines. II. Synthesis of pyrido[3,2-e]-as-triazine derivatives. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1976**, 90, 301-311.

Berényi E., Benkó P., Pallos L.: Condensed as-triazines. III. Synthesis of a new heterocyclic system, the derivatives of as-triazino[6,5-C]quinoline. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1976**, 90, 395-397.

Berényi E., Benkó P., Pallos L.: Condensed as-triazines. IV. Synthesis of as-triazino[5,6-c]quinoline and its derivatives. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1976**, 90, 399-404.

Berényi E., Benkó P., Pallos L.: Condensed as-triazines. V. Pyrido[4,3-e]-as-triazines. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1976**, 90, 405-410.

Benkó P., Pallos L.: Condensed as-triazines. VI. Photolysis of 3-aminopyrido[4,3-e]as-triazine and its 1-oxide derivative. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1976**, 91, 327-331.

Mányai S., Koch E., Cseh J. R., Budai Z., Pallos L.: In vitro inhibition of cholinesterases by bencyclan. *Pharmazie* **1978**, 33, 361-365.

Dinya Z., Benkó P., Kiss Á. I., Pallos L., Berényi E., Jékel P., Rochlitz Sz.: Quantum chemical investigations on pyrido- and quinolino-as-triazines. I. Pyrido-as-triazine unsubstituted systems. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1978**, 96, 61-74.

Messmer A., Hajós Gy., Benkó P., Pallos L.: Condensed as-triazines. VII. A simplified method for the synthesis of benzo-as-triazine derivatives. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1980**, 103, 123-133.

Messmer A., Hajós Gy., Benkó P., Pallos L.: Condensed as-triazines. VIII. Direct synthesis of 1-substituted triazoles fused to benzo-as-triazine and pyrido[2,3-e]-as-triazine rings. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1980**, 105, 189-199.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Molnár István

A szerkesztőség címe:

ELTE Kémiai Intézet, Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány sétány 1A;
telefon: 372-2911, fax: 372-2592; e-mail: mkf@chem.elte.hu

Kiadó:

Magyar Kémikusok Egyesülete, 1015 Budapest, Hattyú u. 16. II/8.; Felelős kiadó: Androsits Beáta
telefon: 201-6883; e-mail: androsits@mke.org.hu

URL: <http://www.mke.org.hu>

Internetes változat: <http://www.mkf.mke.org.hu>

Nyomda:

Europrinting Kft., 1201 Budapest, Vágóhíd u. 55.; telefon: 287-8495, 96; fax: 287-8497

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Előfizetési díj egy évre MKE tagoknak 1400,- forint, közületeknek 5000,- forint.

Közleményeink kivonatossan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

Egyes cikkek teljes egészben való átvételéhez a szerkesztőség külön engedélye szükséges.

A folyóiratot az MTMT indexeli, és a REAL archiválja.

Index: 25.540

HU ISSN 1418-9933

